

**Untersuchungsergebnisse des Serumeiweißbildes
bei Hautkranken in der Dermatologischen Univer-
sitätsklinik Erlangen-Nürnberg (1969-1971)**

von

Po-Lang Wang

aus

Formosa

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546317_0011

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. O. Hornstein

Untersuchungsergebnisse des Serumeiweißbildes bei Hautkranken in der Dermatologischen Univer- sitätsklinik Erlangen-Nürnberg (1969-1971)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Po-Lang Wang

aus

Formosa

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly

Referent: Prof. Dr. O.P. Hornstein

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Nov. 1972

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Allgemeiner Teil</u>	3
2.1. Grundlagen der normalen und pathologischen Korre- lation der Plasmaproteine	3
2.2. Literaturübersicht über Pathoproteinaemien bei Dermatosen	8
2.2.1. Dysproteinaemien	8
2.2.2. Paraproteinaemien	14
2.2.3. Kryoglobulinaemien	20
2.2.4. Kryofibrinogenaemien	25
2.2.5. Wasserlabile Serumproteine	29
2.2.6. Defektdysproteinaemien	31
3. <u>Spezieller Teil</u>	42
3.1. Krankengut	42
3.2. Methodik	43
3.3. Eigene Untersuchungsergebnisse	47
3.3.1. Besprechung der eigenen Untersuchungsergebnisse nach Krankheitsgruppen	53
3.3.1.1. Ablagerungsdermatosen	53
3.3.1.2. Akrodermatitis chronica atrophicans HERXHEIMER	57
3.3.1.3. Arzneimittellexantheme	61
3.3.1.4. Erythema exsudativum multiforme	66
3.3.1.5. Vasculitis allergica cutis superficialis	69
3.3.1.6. Dermatitis herpetiformis DUHRING	74
3.3.1.7. Pemphigus vulgaris	77
3.3.1.8. Malignes Melanom	81
3.3.1.9. Porphyria cutanea tarda	89
3.3.1.10. Autoimmunopathien	93
a) Lupus erythematoses integumentalis	93
b) Dermatomyositis	97
c) Progressive Sklerodermie	101
3.3.1.11. Sarkoidose	105
3.3.1.12. Psoriasis vulgaris	109

3.3.1.13.	Mykosis fungoides	118
3.3.1.14.	Kasuistiken besonderer Erkrankungen	122
4.	Diskussion	151
5.	Zusammenfassung	166
6.	Literatur	

Mit Hilfe einer Reihe moderner Untersuchungsmethoden ist es möglich, die einzelnen Fraktionen des Bluteiweißes qualitativ und quantitativ zu analysieren. Durch die Papier- und die CAF-Elektrophorese, durch die Immunelektrophorese und die quantitative immunchemische Bestimmung der Serumproteine mittels radialer Immundiffusion sowie durch die Ultrazentrifuge eröffnen sich in Klinik und Forschung zahlreiche Möglichkeiten für das Studium der Korrelation von Krankheitsbildern und Serum-Eiweißkonstellationen. Dabei erlauben es die methodischen Fortschritte, die Bluteiweißuntersuchungen mit vertretbarem technischen Aufwand häufig durchzuführen, so daß die Serum-Proteinkonstellationen während eines Krankheitsablaufes studiert werden können.

In der Inneren Medizin nimmt die Untersuchung und Diagnostik der Bluteiweißkonstellationen einen breiten Raum ein; in gleicher Weise hat die Analyse der Bluteiweiße in die Dermatologie Eingang gefunden, allein schon bedingt durch die enge Verknüpfung des dermatologischen Fachgebietes mit der Inneren Medizin. So hat sich gezeigt, daß einerseits eine Reihe von Dermatosen Veränderungen im Bluteiweißbild zur Folge haben kann, daß andererseits internistische Erkrankungen durch ihre Veränderungen in der Serumproteinkonstellations mit dermatologischen Erscheinungen verknüpft sein können und daß schließlich Veränderungen im Serumeiweiß sowohl internistische als auch dermatologische Erkrankungen auszulösen vermögen, deren Ätiologie gemeinsam die Veränderung der Serumeiweißkonstellation ist.

Aus diesen Gegebenheiten ist die Kenntnis des normalen und pathologischen Eiweißbildes für den Kliniker von großer diagnostischer Bedeutung, die Veränderungen der Serumproteinkonstellations im Zuge eines Krankheitsverlaufes ermöglicht ihm darüberhinaus die Kontrolle seiner therapeutischen Bemühungen.

In den folgenden Kapiteln wird anhand des Schrifttums eine Zusammenstellung dermatologischer Erkrankungen und Veränderungen des Serumeiweißbildes gegeben, über eigene Untersuchungen in der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen von 1969 bis 1971 berichtet, und es werden die Befunde bei einzelnen Krankheitsbildern im Hinblick auf die Literatur diskutiert.

2.

ALLGEMEINER TEIL

2.1. Grundlagen der normalen und pathologischen Korrelation
der Plasmaproteine

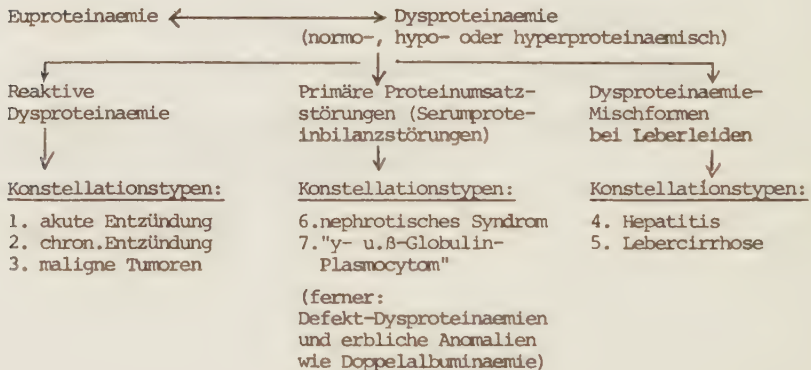
Beim Erwachsenen beträgt die Menge der Bluteiweißkörper etwa 250 - 300 g; die aktive Oberfläche dieser Bluteiweißkomplexe beträgt wenigstens 300 000 m² (LOHNES, 1967). Diejenigen Proteine, aus denen sich das Serumprotein zusammensetzt, kommen in Mengen von 0,01 mg% bis 4 g% im Serum vor. Die Nomenklatur der einzelnen Bestandteile des Bluteiweißbildes wurde auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 1960 festgelegt. Danach hat man folgende Bezeichnungen für normale und pathologische Serumeiweißbilder gewählt:

- | | |
|------------------------------|---|
| 1.) <u>Euproteinaemie</u> | = normale quantitative und qualitative Zusammensetzung der Bluteiweißkörper |
| 2.) <u>Normoproteinaemie</u> | = normaler Gesamteiweißwert (Normbereich zwischen 6,5 und 8,0 g%) |
| 3.) <u>Hyperproteinaemie</u> | = vermehrtes Gesamteiweiß (über 8 g%) |
| 4.) <u>Hypoproteinaemie</u> | = vermindertes Gesamteiweiß (unter 6,5 g%) |
| 5.) <u>Pathoproteinaemie</u> | = krankhaft verändertes oder von der Norm abweichendes Serum-Eiweißbild (unterteilbar in 4 Untergruppen: Defekt-Dysproteinaemien, Paraproteinaemien, Dysproteinaemien, Anomalie). |

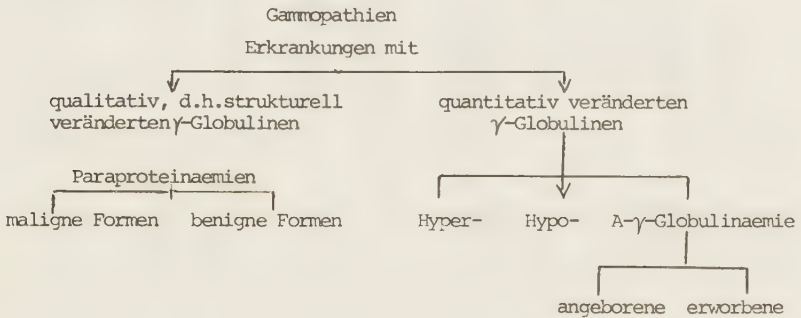
Die hier angeführten Definitionen für normale und pathologische Eiweißbilder faßte RIVA (1960) in folgendem Schema zusammen:

	Proteinaemie
normal	Normoproteinaemie
pathologisch	Hypoproteinaemie Hyperproteinaemie
	Elektrophoretisches Proteinogramm
normal	Euproteinaemie
pathologisch	Pathoproteinaemie Defektpathoproteinaemie erbliche Anomalie Paraproteinaemie Dysproteinaemie

WUHRMANN und MÄRKI (1963) schlugen folgende Einteilung der Dysproteinaemien vor:



Eine speziellere, sich auf die Veränderung der γ -Globuline beziehende Zusammenstellung, haben SCHEIFFARTH u. GÖTZ (1970) vorgeschlagen:



In einer ausführlichen Tabelle haben wir - unter Zugrundelegung der Zusammenstellung der Wissenschaftlichen Tabellen GEIGY (1969) und der Laboratoriumsblätter für medizinische Diagnostik, Behringwerke AG (SCHWICK und STÖRIKO, 1971) sowie einer Übersichtsarbeit von LAMERZ und FATEH-MOGHADAM (1971) - die einzelnen Proteinfractionen des menschlichen Serums, ihre Normal- und Grenzwerte, ihre physikalischen Eigenschaften und ihre biologischen Funktionen dargestellt (s.Tab.Nr.: 1).

Tab. 1:

Physikalisch-chemische und biologische Eigenschaften einzelner Proteine.

Proteine	Mittelwert (mg/100 ml) Normalbereich	Elektrophoretische Beweglichkeit ($10 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	Sedimentations- konstante (S 20 W)	Mol.- Gewicht	Biologische Funktion
Praealbumin	25 (10-40)	9,0	4,2	61000	Thyroxin-Bindung
Albumin	4400	5,9	4,6	69000	Osmotische Funktion, Eiweißreserve, Träger- funktion.
Saures α_1 -Glyko- protein	90 (55-140)	5,1	3,1	44100	Vermutlich Gewebsab- bauprodukt.
α_1 -Lipoprotein	360 (290-770)	—	5,5	200000	Transport v. Lipoiden u. Hormonen u.a.
α_1 -Antitrypsin	290 (200-400)	5,42	3,4	45000	Proteinase-Inhibitor
α_2 -Makroglobulin	240 (150-350) 290 (175-420)	4,2	19,4	900000	Proteinase-Inhibitor
α_2 -Haptoglobin	160 (50-220)	3,3	4,1	85000	Hämoglobinbindung, Peroxydase
α_2 -Coeruloplasmin	30 (20-45)	4,6	7,2	160000	Kupfer-Bindung, Oxidase

β-1-Lipoprotein	530 (290-950)	3,1	S _f 0-12	250000	Transport v. Lipoiden
Transferrin	295 (200-400)	3,1	6,1	90000	Bindung u. Transport v. Eisen
Haemopexin	295 (200-400)	---	---	80000	Haeminbindung
β-1-C-Globulin (C 3-Komponent)	110 (80-140)	9,5	---	---	Komplementfaktor
Fibrinogen	300 (200-450)	---	---	341000	Gerinnbares Protein
Ig G	1272+301	0,8	6,6	160000	Immunglobulin (Antikörper)
Ig M	184+100	-2	18-21	900000 u. mehr	Immunglobulin
Ig A	235+103	-2,2	7 (9,11,15)	160000 u. mehr	Immunglobulin
Ig D	3 (0,3 -14)	---	7	160000	Immunglobulin
Ig E	0,03 (0,01-04)	8	10,7	20000	Immunglobulin

2.2. Literaturübersicht über Pathoproteinaemien.

2.2.1. DYSPROTEINAEMIEN

a) Grundlagen

In der überwiegenden Zahl der Krankheiten wird das Serum-Eiweißbild in irgendeiner Form in Mitleidenschaft gezogen. Dabei wird das Serum-Eiweißbild - soweit es mit Labormethoden untersuchbar ist - sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht verändert.

Der Begriff "Dysproteinaemie" ist von WUHRMANN (1945) geprägt worden. Im Allgemeinen versteht man unter Dysproteinaemie eine quantitative Verschiebung der Zusammensetzung der einzelnen Fraktionen des Serum-Eiweißbildes im Gesamteiweiß des Blutserums. Diese Verschiebungen sind nach WUHRMANN Ausdruck der Reaktion des Organismus auf exogene oder endogene Schädigungen bzw. auf abnorme Beanspruchungen. Nach WUHRMANN u. MÄRKI (1963) sind die verschiedenen Reaktionskonstellationen der reaktiven Dysproteinaemien durch die teilweise alternierende, teilweise gleichzeitig auftretende Vermehrung der α_1 - bzw. α_2 -Globuline sowie der γ -Globuline und durch die Verminderung der Albumine innerhalb bestimmter Grenzwerte gekennzeichnet. So wird z.B. die reaktive Vermehrung der α_2 -Globuline immer dann gefunden, wenn im Körper akut-entzündliche oder nekrotisierende Gewebsprozesse ablaufen (ODENIHAL, 1958; WUHRMANN u. MÄRKI, 1963); Voraussetzung für die reaktive Vermehrung der α_2 -Globuline ist jedoch eine intakte Leberfunktion. Eine Vermehrung der γ -Globuline findet sich als Folge einer aktiven Immunsierung (WUHRMANN u. MÄRKI, 1963), bei Lebererkrankungen, bei akut-entzündlichen Erkrankungen sowie bei subakuten, chronischen Entzündungen und proliferativen Prozessen. Die Autoren vertreten die Auffassung, daß immer dann eine Vermehrung der γ -Globuline auftritt, wenn das reticulo-histiocytäre System am Krankheitsgeschehen führend beteiligt ist. Die Beteiligung des reticulo-histiocytären Systems

kann entweder in der Bildung von Antikörpern bestehen, z.B. bei Immunisierungsvorgängen und Infektionskrankheiten, sie kann aber auch in der Proliferation von zellulären Elementen zum Aufbau von spezifischem und unspezifischem Granulationsgewebe, von Tumorstroma und Tumorrandreaktionen, aber auch im vermehrten Abbau von Erythrocyten bestehen. Die reaktive γ -Globulinvermehrung geht zumeist mit einer Zunahme der Plasmazellen im Knochenmark einher (BRAUNSTEINER, 1959; EBNER u. LEY, 1956; WUHRMANN u. MÄRKI, 1960).

Diese Zellvermehrung beruht sehr wahrscheinlich auf einer vermehrten γ -Globulinsynthese, wobei im Allgemeinen alle Komponenten des γ -Globulinsystems in wechselndem Maße beteiligt sind. Die Steigerung der γ -Globulinsynthese kann als Reaktion auf die Beanspruchung des RHS angesehen werden, wobei die auslösende Stimulierung der Antikörpersynthese durch Antigene erfolgt.

Zusammen mit der reaktiven Vermehrung der α - und der γ -Globuline kommt es zu einer Abnahme des Albuminspiegels; dadurch bleibt der Wert für die Gesamtproteine innerhalb weiter Grenzen im Normbereich von 6,5 - 8 g%.

Der Mechanismus der Albuminverminderung bei der reaktiven γ -Globulinvermehrung ist umgekehrt; folgende Vermutungen wurden angestellt:

- a) Infolge der gesteigerten Capillarpermeabilität kommt es zu einer Abwanderung von Albumin in Entzündungsfelder (MENKIN, 1950; SCHWARTZKOPF, 1960 u. 1961).
- b) Unter dem Einfluß von Nebennierenrindensteroiden und Schilddrüsenhormonen könnten die Albumine vermehrt katabolisiert werden (ROTHSCHILD et al., 1958; ADDABBO et al., 1959).
- c) Steigerung des Plasmavolumens infolge vermehrter Einschwemmung von γ -Globulin ins Plasma mit nachfolgender Verdünnung der Albuminkonzentration (WUHRMANN u. MÄRKI, 1963).
- c) Toxische Schädigung der Leber mit Einschränkung der Albuminsynthese (DIMOPOULLOS, 1961).

b) Literaturübersicht über Dysproteinaemien bei Dermatosen.

Dysproteinaemien bei Hautkrankheiten und Veränderungen der Eiweißzusammensetzung in den Blasenflüssigkeiten bullöser Dermatosen sind umfassend untersucht worden (TÖRK und VAS, 1900; ROBERT, 1948; LEVER, 1950 u. 1953; LEINBROCK, 1951 u. 1952; RÜCKL u. JAROSCHKA, 1952 u. 1953; KALZ et al., 1953; FELDBACKER et al., 1956; MÖSLEIN, 1959; HERRMANN, 1960 u. 1961; BREHM, 1964 u. 1965; BREHM u. HOLZMANN, 1964; MEIERS, 1969).

Aus dem Schrifttum geht hervor, daß Dysproteinaemien bei 90 % aller hautkranker Patienten vorkommen. Die Veränderungen im Serum-Eiweißbild bei Dermatosen scheinen ähnlichen Gesetzen unterworfen zu sein wie bei den Erkrankungen der inneren Medizin. Die bei Dermatosen gefundenen Veränderungen entsprechen weitgehend des Konstellationstypen des Serum-Eiweißbildes nach WUHRMANN u. MÄRKI. So beobachtet man bei akuten Dermatosen in erster Linie eine Zunahme der α -Globuline bzw. der α_2 -Globuline und bei länger bestehenden Krankheitsprozessen eine Zunahme der β - und der γ -Globuline. Dysproteinaemien bei Hautkranken hängen von der Art, der Intensität und dem Stadium des Krankheitsprozesses, sowie von gleichzeitig bestehenden inneren Erkrankungen, vom Alter der Patienten und von noch unbekannten Faktoren ab. Im Allgemeinen sind die festgestellten Dysproteinaemien bei Dermatosen nicht krankheitsspezifisch. Am häufigsten kommen Hypergamma-globulinaemien, etwa halb so oft Hyper- α_2 -Globulinaemien und dann mit weiter abnehmender Häufigkeit Hypogammaglobulinaemien, Hyp-Albunaemien und schließlich Hypo- β - und Hypo- α -Globulinaemien vor (BREHM, 1964 u. 1965; MEIERS, 1969).

Nach HEREMANS (1959) können Hyper- γ -Globulinaemien - als Folge gesteigerter Antikörpersynthese aufgefaßt - Zeichen immunologischer Reaktionen in Zusammenhang mit der Hauterkrankung sein. Hypergamma-globulinaemien findet man aber auch in Verbindung mit Hyperprotein-aemien und damit als Begleitsymptom kryoglobulinaemischer Krankheitsbilder, bei Paraproteinosen, bei Geschwulstkrankheiten, bei chronischen

Infektionskrankheiten, bei den sog. Kollagenosen, bei Angiopathien und bei den meisten Formen chronischer Ekzeme (MEIERS, 1969). So kann die Hypergammaglobulinaemie als physikalischer Faktor zu einer Erhöhung der Serumviskosität führen und damit die Entwicklung von Angiopathien beeinflussen.

Hyper- α_2 -Globulinaemien (im wesentlichen auf der Zunahme der Haptoglobuline und des Coeruloplasmins beruhend) bilden eine unspezifische Reaktion bei verschiedenartigen akuten Krankheitsprozessen.

Hyper- γ -Globulinaemien: s. im Kapitel über Defekt-Proteinaemien.

Hypalbuminaemie und Hypoproteinaemie finden sich vorwiegend bei malignen und konsumierenden Erkrankungen, bei pustulöser oder erythrodermatischer Psoriasis, bei schweren Verbrennungen, beim LYELL-Syndrom sowie bei bullösen Dermatosen als Ausdruck protein-kataboler Zustände und akuten Proteinverlustes.

Die Hyper- β -Globulinaemie gilt als allgemeines Zeichen vorwiegend subakut-chronischer Krankheitsprozesse.

Bei der Untersuchung der Blasenflüssigkeit bullöser Dermatosen ergab sich zumeist ein gleichartiges Proteinspektrum wie im Blutserum; die Eiweißkonzentration insgesamt ist jedoch niedriger als im Serum (LEVER, 1950; LEINBROCK, 1951; MATRAS et al., 1959; SCHULZ et al., 1962; WALDORF et al., 1966 u. 1967!

Immunoelektrophoretische Untersuchungen von RODERMUND (1970) an neutral-löslichen Hautproteinen ergaben - im Vergleich zum Blutplasma - deutliche Unterschiede in der mengenmäßigen Verteilung der in der Haut enthaltenen Plasmaproteine. Einzelne Eiweißanteile, insbesondere das β -1-C/A-Globulin waren in der Haut gegenüber dem Blutserum deutlich vermehrt, andere - wie α_1 -Lipoprotein und α_1 -Antitrypsin und in geringerem Ausmaß auch das IgG-Globulin - vermindert. Nach RODERMUND (1970) ist die Haut keineswegs ein rein passives

Depotorgan für dorthin diffundierte Plasmaeiweiße, sondern es findet in ihr eine deutliche Selektion der retinierten Eiweißanteile statt.

MEIERS etellte 1969 anhand eines umfassenden Schrifttums und seiner eigenen Untersuchungen folgende Übersicht der Dysproteinämien bei verschiedenen Dermatosen zusammen:

1. Praealbumin:

Vermehrt bei: Alopecie und Venenerkrankungen.

Vermindert bei: Bullösen Dermatosen, Erythema exsudativum multiforme und Psoriasis vulgaris.

2. Albumin:

Vermindert bei: Bullösen Dermatosen, Verbrennungen, Erythema exsudativum multiforme, Prurigo, Ekzemen, Erythrodermien, Psoriasis, Porphyria cutanea tarda, Lupus erythematoses, Mykosis fungoides und malignem Melanom.

3. Alpha-1-Globuline:

(α -1-Antitrypsin, α -1-Lipoprotein, α -1-Seromucoid):

Vermehrt bei: Bullösen Dermatosen, Erythema exsudativum multiforme, Prurigo, Erythrodermien, Psoriasis, Urticaria, Arzneimittalexanthem, MELKERSSON-ROSENTHAL-Syndrom, Akrodermatitis chronica atrophicans, Lupus erythematoses und Dermatomyositis.

Vermindert bei: Porphyria cutanea tarda.

4. Alpha-2-Globuline:

(α -2-Makroglobulin, α -2-Lipoprotein, Haptoglobin, Coeruloplasmin):

Vermehrt bei: Bullösen Dermatosen, Arzneimittalexanthenen, Erythema exsudativum multiforme, Urticaria, Lupus erythematoses, SJÖGREN-Syndrom, Mykosis fungoides und Melanom.

Vermindert bei: Porphyria cutanea tarda.

a) α -2-Makroglobulin:

Vermehrt bei: Urticaria, Akrodermatitis chronica atrophicans, Akrodermatitis papulosa infantum, Ichthyosen, Erythema nodosum, Ekzemen, sog. Purpura rheumatica, Lupus erythematoses, Lues und Porphyria cutanea tarda.

Vermindert bei: Arzneimittalexanthenen.

b) α -2-Lipoprotein:

Vermehrt bei: Hyperlipidaemischen und hypercholesterinaemischen Xanthomatosen (α -1-Lipoprotein normal).

c) Haptoglobin:

Vermehrt bei: Arzneimittlexanthenen, Erythema exsudativum multiforme, Psoriasis, Venenerkrankungen, Sklerodermie, Lues, Mykosis fungoides und malignem Melanom.

Vermindert bei: Dyshidrosis, seborrhoischem Ekzem und Porphyria cutanea tarda, Reticulosarcomatose, SJÖGREN-Syndrom.

d) Coeruloplasmin:

Vermehrt bei: Zwei Drittel aller Dermatosen, vor allem bei Arzneimittlexanthenen, Psoriasis und Porphyria cutanea tarda.

5. β -Globuline:

(Transferrin, Haemopexin, β -1-C/A-Globulin, β -1-Lipoprotein):

Vermehrt bei: Pyodermien, Psoriasis, Lichen ruber planus, Arzneimittlexanthenen, Pemphigus, Lichtdermatosen, Porphyria cutanea tarda, Melanom, Prurigo.

Vermindert bei: Sklerodermien, seborrhoischem Ekzem, Lues, Lupus erythematoses, Porphyria cutanea tarda.

a) β -1-C/A-1-A-Globulin:

Vermindert bei: Urticaria und Lupus erythematoses integumentalis. Psoriasis arthropathica, Porphyria cutanea tarda.

b) β -Lipoprotein:

Vermehrt bei: Hyperlipidaemischen und hypercholesterinaemischen Xanthomatosen

6. Gamma-Globuline:

Vermehrt bei: Lupus erythematoses chronicus, subacutus oder acutus, Sklerodermie, Dermatomyositis, SJÖGREN-Syndrom, Sarkoidose, bullösen Dermatosen, Akrodermatitis chronica atrophicans, Arzneimittlexanthenen, Urticaria, endogenem Ekzem, Psoriasis, Lupus vulgaris, Lichtdermatosen, Venenerkrankungen, Erythrodermien, Xanthomatosen, Mykosis fungoides, malignem Melanom und Reticulosen.

Vermehrung speziell der IgM bei Akrodermatitis chronica atrophicans, Hyperlipidaemischen Xanthomatosen, sog. Purpura rheumatica und SJÖGREN-Syndrom.

Vermehrung der IgA speziell bei Psoriasis arthropathica und Pyoderma ulcerosa serpiginosa.

Vermindert bei: Siehe unter Hypogammaglobulinaemien.

2.2.2. PARAPROTEINAEMIEN

a) Grundlagen

Die Bezeichnung Paraproteine stammt von dem Berliner Pathologen APITZ, der als erster pathologische Eiweißkörper, die bei Plasmocytomträgern gefunden wurden, 1940 beschrieb. RIVA (1957) faßte unter diesem Begriff Proteine zusammen, die sich von den normalen Komponenten des Serum-Eiweiß eindeutig unterscheiden, für die individual- bzw. krankheits-spezifische Antigendeterminanten nachgewiesen werden können. HÄSSIG (1961) definierte Paraproteine als funktionell inerte, abnorm strukturierte Proteine aus der Immunglobulin-gruppe.

Nach heutigen Anschauungen sind Paraproteine Serum-Eiweißkörper aus der Gruppe der normalen Immunglobuline, die sich von ihnen durch ihre Primärstruktur, Antigenität und Funktion unterscheiden. Es handelt sich um physiko-chemisch, immunologisch und wahrscheinlich auch funktionell einheitliche Antikörper bzw. Immunglobuline, die exzessiv vermehrt sind. Daher bezeichnet man in der angelsächsischen Literatur Paraproteine als monoklonale Immunglobuline. Aufgrund ihrer monoklonalen Bildung gehören die Paraproteine immer nur einer Immunglobulin-Klasse bzw. -Unterklasse und einer Leicht-Ketten-Gruppe bzw. -Untergruppe an.

Die Bezeichnung der Paraproteine richtet sich nach den Immunglobulin-Klassen und nach dem Ketten-Typ. Entsprechend unterscheidet man IgG-, IgA-, IgM-, IgD- und IgE-Paraproteine von Kappa-oder Lambda-typ, sowie Bence-Jones-Proteine und die Heavy-Chain-Disease-Proteine. Zu Einzelheiten der Terminologie und immunchemischen Charakterisierung der Immunglobuline und Paraproteine sei auf das spezielle Schrifttum (KOCH, 1965; COHEN et al., 1967; VORLAENDER et al., 1966; TISCHENDORF, 1968; ZYDEK, 1970; LAMERZ et al., 1971) sowie auf die Nomenklatur der Weltgesundheitsorganisation (1964) verwiesen.

Paraproteine stammen wahrscheinlich aus gut- oder bösartigen Proliferationen lymphoider oder plasmocytärer Elemente des lymphoplasmoreticulären Systems (DUTSCHER und FAHEY, 1960; WUHRMANN und MÄRKI, 1962; MARMONT und DAMASIO, 1968). Bei Erkrankungen des lymphoplasmoreticulären Zellsystems wie multiples Myelom, Morbus WALDENSTRÖM, Schwerketten-Krankheit (Heavy-Chain-Disease bzw. FRANKLIN's Disease), paraproteinaemische Reticulosen und Leukaemien, kommt es zur Störung der Immunglobulinsynthese mit Bildung von Paraproteinen. Die bei diesen Erkrankungen meistens in großen Mengen gebildeten und sowohl im Serum als auch im Urin faßbaren homogenen Globuline und Globulinfragmente sind monoklonal, d.h. im molekularen Aufbau einheitliche Immunglobuline. Diese Einheitlichkeit äußert sich in der Serum- und/oder Urin-Elektrophorese durch Auftreten eines homogenen schmalbasigen M-Gradienten (M = Myelom, Makroglobulinaemie), der im α - bis γ -Bereich liegen kann. Dieser M-Gradient ist ein wichtiger Hinweis auf das Vorliegen einer Paraproteinaemie. Das Auftreten eines solchen M-Gradienten ist aber nicht ausschließlich pathognomonisch für multiples Myelom und die oben genannten verwandten Erkrankungen. Man findet solche Veränderungen auch bei einer Reihe anderer Krankheiten und auch im Serum völlig gesunder Probanden. WALDENSTRÖM (1964) bezeichnet solche Erscheinungen als essentielle, benigne, monoklonale Gammopathie. Andererseits ist es klinisch bedeutsam, daß Plasmocytome auch ohne Paraproteinaemie vorkommen können (JAEGER et al., 1966; LÖFFLER, et al., 1967; SCHEURLEN, 1965; WUHRMANN et al., 1963).

MÄRKI und WUHRMANN (1962) unterscheiden entsprechend der Konzentration der Paraproteine im Blut große Paraproteinaemien (2 bis 10 g%), kleine bzw. rudimentäre Paraproteinaemien (0,6 bis 1,8 g%). Entsprechend der klinischen Wertigkeit einer Paraproteinaemie unterscheidet man maligne und benigne bzw. kryptogenetische Paraproteinaemien (WALDENSTRÖM, 1961 u. 1964; SCHOBEL und WEWALKA, 1961).

Die Häufigkeit von Paraproteinaemien in der allgemeinen Bevölkerung beträgt nach Untersuchungen von AXELSSON, BACHMANN und HÄLLEN (1966) 0,92 %; nach SOURMOND und VAN FURTH (1969) oberhalb des 40. Lebensjahres 0,3 %, oberhalb des 65. Lebensjahres 1,1 %. Bei Kleinkindern und Säuglingen sind Paraproteinaemien sehr selten (STOOP et al., 1968; DALLOZ et al., 1965). Unter den gesamten Paraproteinbefunden nehmen die kryptogenetischen bzw. rudimentären Paraproteinaemien etwa 84 % ein (AXELSSON et al., 1966). Die Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen Paraproteinaemien aufgeschlüsselt in Immunglobulin-klassen wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Entsprechend der relativ hohen Konzentration der Immunglobuline vom Typ IgG im Normalserum nehmen Paraproteinaemien vom Typ IgG in den Veröffentlichungen den größten Raum ein. Nach AXELSSON et al. (1966) beträgt der Anteil der IgG-Paraproteinaemien 60 %, der IgA-Paraproteinaemien 27 %, der IgM-Paraproteinaemien 8 % und der Anteil an Doppel-Paraproteinaemien 5 %. Nach TISCHENDORF (1968) findet man 80 % IgG-Paraproteinaemien, 10 % IgM- und IgA-Paraproteinaemien und weniger als 1 % IgD-Paraproteinaemien. In einer von ZYDEK herausgegebenen Zusammenstellung der Literatur und deren eigenen Fällen ergibt sich folgende Verteilung: IgG-Paraproteinaemien 56,3 %, IgA-Paraproteinaemien 18,9 %, IgM-Paraproteinaemien 17,3 %, IgD-Paraproteinaemien 0,7 %, IgE-Paraproteinaemien 0,02 %, Bence-Jones-Paraproteinaemien 5,8 %, Heavy-Chain-Disease 0,1 %, Doppel-Paraproteinaemien 0,3 %.

b) Literaturübersicht über Dermatosen mit Paraproteinaemien.

Die ersten Angaben über Hautveränderungen bei paraproteinaemischen Erkrankungen stammen von BLOCH (1910) und KREIBICH (1914). Zusammenfassende Übersichten über dermatologische Befunde bei Paraproteinaemien finden sich bei BLUEFARB (1955), LEINBROCK (1958), GOTTRON, KORTING u. NIKOLOWSKI (1960), KINT (1961), FISCHER (1966), HARDMEIER (1967), SZYSZYMAR und MALASSZYNSKA (1967), ORFANOS und STEIGLEDER (1967), MEIERS und Mitarbeiter (1967), PETER (1970), BREHM (1972).

In der einschlägigen Literatur wird über Häufigkeit, Art, Alters- und Geschlechtsverteilung bei Hautkranken mit Paraproteinaemien nur vereinzelt berichtet. Nach MEIERS (1969) beträgt die Paraprotein-Häufigkeit im teilweise ausgewählten dermatologischen Krankengut 2,7 %, im unausgewählten Krankengut etwa 0,5 %. Bis zum 8. Lebensjahrzehnt steigt die Häufigkeit der Paraproteinaemien mit zunehmendem Alter an, fällt danach wieder ab. Beim weiblichen Geschlecht sind Paraproteinaemien 1,9 Mal häufiger als beim männlichen Geschlecht.

Die relative Häufigkeit der einzelnen Klassen der Paraproteinaemien bei Dermatosen gibt MEIERS (1969) wie folgt an: IgM-Paraproteinaemien 44 %, IgG-Paraproteinaemien 40 %, IgA-Proteinaemien 8 %, Bence-Jones-Paraproteinaemien 6 %. In diesem dermatologischen Krankengut kommen kryptogenetische (benigne) und rudimentäre Paraproteinaemien häufiger vor als maligne Paraproteinaemien.

PETER (1970) hat in einer Übersicht die wichtigsten Hautsymptome bei Paraproteinaemien zusammengestellt:

Tab. 2:

Art der Hautveränderungen	Typ des pathologischen Immunglobulins

I. Spezifische Hautveränderungen	
Spezifische Infiltrate bei Morbus WALDENSTRÖM	M
Plasmocytom	A, G
Skleromyxödem ARNDT-GOTTRON	G
II. Unspezifische Hautveränderungen:	A, G (D, E?)
Pruritus, ekzemartige Veränderungen (bei Plasmocytom und rudimentären Paraproteinaemien); evtl. Teleangiectasien, Melanoderm, multiple Basaliome, folliculäre Hyperkeratosen.	
Akrodermatitis chronica atrophicans	M
Sicca-Syndrom (GOUGEROT-SJÖGREN)	M, G
Dermatitis ulcerosa (Pyoderma gangraeniosum)	A, selten G
RAYNAUD-Syndrom	M (Kryoglobuline)
Purpura	M (teilweise Kryoglobuline) Hyperglobulinaemie

Bei der Durchsicht der Literatur ergibt sich folgende Zusammenstellung der Dermatosen mit Paraproteinaemien:

Geschwulstkrankheiten der Haut: Hautplasmocytom, Morbus WALDENSTRÖM der Haut, Reticulo-Sarkomatosen, Reticulo-Sarkom idiopathicum multiplex haemorrhagicum KAPOSI, Hautcarcinome, Basaliome, Abrikossoff-Tumor, multiple eruptive Milien.

Ablagerungs- bzw. Speicherungsdermatosen:

Skleromyxödem ARNDT-GOTTRON, systematisierte Haut-Muskel-Paramyloidose, Xanthomatose.

Angiopathien der Haut:

RAYNAUD-Syndrom, vasculäre Purpura, Thrombophlebitiden, Pyoderma gangraenosum, Vasculitis allergica.

Hauterkrankungen bei veränderter Immunitätslage:

Herpes zoster, Herpes simplex, Pyoderma gangraenosum, Akrodermatitis chronica atrophicans HERXHEIMER, Sarkoidose der Haut, Arzneimittelallergische Dermatosen, Autoimmunopathien, wie z.B. Lupus erythematoses, SJÖGREN-Syndrom, Dermatomyositis.

Toxisch-degenerativ bedingte Hautveränderungen:

Melanoderm, follikuläre Hyperkeratosen, Alopecia diffusa und Nageldystrophie, ichthyosiforme Hautatrophie, Erythrodermien, ekzemartige und pruriginöse Veränderungen, die vorwiegend die Haut des Thorax betreffen.

2.2.3. KRYOGLOBULINÄMIEN

a) Grundlagen

Kryoglobuline sind kälte-labile Immunglobuline, die bei Abkühlung des Blutserums präzipitieren, kristallisieren oder gelieren und bei Erwärmen wieder in Lösung gehen (WINTROBE und BUELL, 1933; LERNER und WATSON, 1947; BRAUMANN et al., 1956; MACKAY et al., 1956; SCHUBOTHE et al., 1965).

Kryoglobuline gehören den IgM oder IgG-Globulinen bzw. den 19-S- oder 7-S-Globulinen an, können aber auch aus beiden Komponenten **zusammengesetzt** sein (KERBEL, 1964; PEETOM und v.LOGHEM-LANGEREIS, 1965; MEIERS, 1966; RIETHMÜLLER et al., 1966; RAWNSLEY und SHELLEY, 1968).

Erstmalig wurde 1933 von WINTROBE und BUELL bei einem Plasmocytom eine Kryoglobulinaemie beobachtet und 1947 von LERNER und WATSON als eigenes Krankheitsbild beschrieben; es liegt die Vermehrung eines Serumglobulins - des Kryoglobulins - vor, das in Kälte reversibel ausfällt. Die Konzentration der Kryoglobuline beträgt im Blutserum zumeist weniger als 1,0 g% (FELDAKER et al., 1956). BIRÖ et al., (1963) konnten in 0,25 % ihrer 10.000 untersuchten Personen Kryoglobuline nachweisen.

Entsprechend der Ätiologie lassen sich die Kryoglobulinaemien in essentielle und symptomatische Formen einteilen. Die symptomatischen Kryoglobulinaemien kommen als Begleitsymptom bei malignen lymphoplasmoreticulären Erkrankungen (BRAUMANN et al., 1956; CLEVE et al., 1963; SCHUBOTHE und KLEMM, 1963) und bei Autoimmunopathien bzw. Kollagenosen (FOLEY et al., 1961; ALLEGRA, 1963; BIRÖ, 1965; MUSTAKALLIO et al., 1967) sowie bei Infektionskrankheiten viraler oder parasitärer Genese vor (FLEISCHACKER, 1962; CLEVE et al., 1963; ELLIS, 1964; MUSTAKALLIO und WAGNER, 1967). PEETOM und v. LOGHEM-LANGEREIS (1965) fassen die Kryoglobuline als auto-

immunologische Reaktionsprodukte auf. Bei den symptomatischen Kryoglobulinaemien weise die Anwesenheit des Kryoglobulins auf ein verborgenes organisches Leiden oder eine Systemkrankheit hin. Von diesen symptomatischen Kryoglobulinaemien lassen sich essentielle Formen abgrenzen. Dabei findet man trotz gründlicher Untersuchung des Patienten kein die Kryoglobulinaemie auslösendes Grundleiden.

Kryoglobuline lösen dadurch Krankheitserscheinungen aus, daß es bei ihnen bei Temperaturabnahme zu intravasalen Veränderungen kommt. VOLPE und Mitarbeiter (1956) diskutierten als wesentliche pathogenetische Faktoren die intravasale Praecipitation und eine lokale Überempfindlichkeitsreaktion. Die Neigung der Kryoglobuline, bei Abkühlung innerhalb der Gefäße zu praecipitieren oder zu gelieren - wodurch die Blutviskosität gesteigert wird - führt zu Störungen der Blutzirkulation, so daß es zur Stase oder auch bis zum kompletten Gefäßverschluß kommt. Durch mikromorphologische Untersuchungen lassen sich die kryoglobulinaemisch bedingten Zirkulationsstörungen als SLUDGE-Phänomen, durch intravasale Erythrocytenverklumpung (STEINHARDT und FISHER, 1956; NÖDL, 1960) darstellen. Es kommt zur intravasalen Eiweißpraecipitation bzw. zur Ausbildung hyaliner Thromben, wodurch Kapillaren und kleine Arterien verschlossen werden (DOMZ und FEIGIN, 1957; POWERS, 1958; BRUN et al., 1962; ELLIS, 1964). Nach NÖDL (1960) durchdringen die Eiweißablagerungen zusätzlich die Kapillarwände.

Schließlich sei auf die Beobachtung von MEIERS (1966), BAUGHMAN (1967) und MUSTAKALLIO et al. (1967) hingewiesen, daß Kryoglobuline zu positiven Luesreaktionen führen und auch andere Laboratoriumsuntersuchungen beeinflussen können.

Kryoglobulinaemien sind abzugrenzen von Kälteagglutininen und Kryofibrinogaemien. Unter Kälteagglutination versteht man die Eigenschaft eines Serums, eigene oder fremde Blutzellen unabhängig

von ihrer Blutgruppe in der Kälte bei 0 - 4°C zum Verklumpen zu bringen.; bei Erwärmung auf Körpertemperatur löst sich diese Agglutination. Demgegenüber ist Kryofibrinogen - man bezeichnet es auch als Heparin-praezipitable Fraktion des Serums - eine Serumkomponente, die im Heparin-Plasma nachweisbar, kältelabil ist und fibrinogenartige Eigenschaften besitzt.

b) Literaturübersicht über Dermatosen mit Kryoglobulinaemien.

Zahlreiche Autoren berichteten in Übersichtsarbeiten über kryoglobulinaemische Dermatosen (FELDAKER et al., 1956; VOLPE et al., 1956; HAENSCH, 1959; RITZMANN u. LEWIN, 1961; ELLIS, 1964; NICOLAU und BADANOIU, 1964; KÄLDOR et al., 1965; BIRÖ et al., 1965, HUSZ et al., 1970).

Das am stärksten der Kälte ausgesetzte Organ des Menschen ist das Hautorgan; daher wird die Haut in erster Linie von Kryopathien betroffen. Entsprechend diesen Überlegungen besteht eine Betonung der Akren. Arme und Unterschenkel sind zumeist betroffen.

Nach VOLPE u. Mitarbeiter (1956) beruht die Pathogenese kryoglobulinbedingter Schäden auf intravasaler Kryopraecipitation zusammen mit lokalen Überempfindlichkeitsreaktionen. Dabei vertreten MUSTAKALLIO und WAGER (1967) und PEETOM et al., (1965) die Ansicht, daß Kryoglobuline im Zustand ihrer abkühlungsbedingten Veränderung oder bereits als immunologische Reaktionsprodukte Eiweißkörper darstellen, die vom Immunsystem als fremd empfunden werden und so zur Auslösung einer Antigen-Antikörper-Reaktion führen (BURNET, 1963).

In den meisten Fällen von Kryoglobulinaemie besteht zunächst jahrelang eine Kälteüberempfindlichkeit als einziges Symptom (LERNER et al., 1947; BARR, 1950; STEINHARDT u. FISHER, 1953; BRAUN-STEINER, 1954; RÖRVIK, 1954; VÖLPE et al., 1956; DOMZ, 1957; GOUITAS

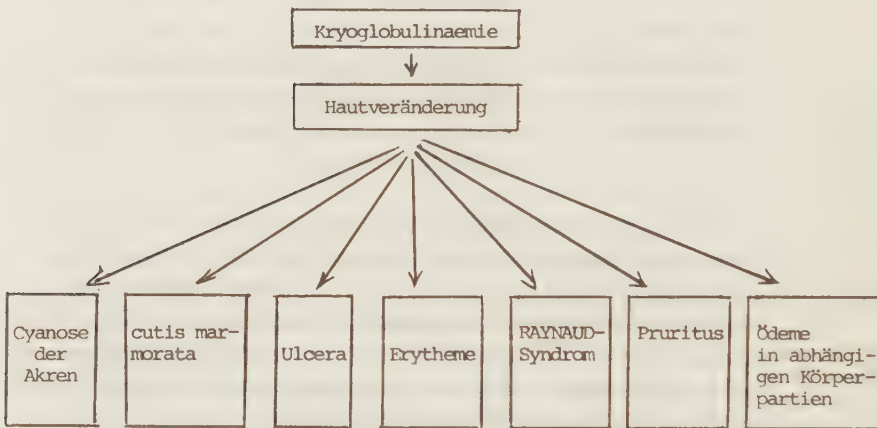
et al., 1957). Bei dieser Kälteüberempfindlichkeit kommt es zu wechselnd stark ausgeprägter, reversibler Zyanose der Akren; diese Zyanose ist vorwiegend funktioneller Natur im Sinne einer capillären Zyanose von WOLLHEIM (1927). Kompliziert wird das klinische Bild durch Überempfindlichkeitsreaktionen lokaler oder allgemeiner Art wie z.B. durch Auftreten von Urticaria-Effloreszenzen, Pruritus, Neigung zu Ödemen in den abhängigen Partien (BRAUNSTEINER, 1954; STEINHARDT u. FISHER, 1956; DOMZ, 1957; GOUTTAS et al., 1957).

In den fortgeschrittenen Krankheitsfällen führen schließlich Eiweißthromben in den kleinen Gefäßen zu bleibender Zyanose, zum RAYNAUD-Syndrom (JAMES u. DRAKE, 1953; HUTCHINSON et al., 1953; DUSTIN et al., 1954; RÖRVIK, 1954; DERS, 1956; DOMZ u. FELGIN, 1957; GADDY et al., 1959) und zur Gangrän (HUTCHINSON u. BOWELL, 1953; BUTLER u. PALMER, 1955; VOLPE et al., 1956; POWERS, 1958).

Die bleibende Zyanose befällt zumeist Zehen und Finger; durch arterielle Thrombosen können jedoch auch andere Organe als das Hautorgan befallen werden. Es kann zu Infarkten innerer Organe, z.B. Milzinfarkt, Niereninfarkt, Lungeninfarkt kommen; Zentralvenenthrombosen der Retina, Sinus-cavernosus-Thrombosen und Coronarthrombosen sind beschrieben (WINTROBE u. BUELL, 1933; HANSEN u. FABER, 1947; BRAUMANN et al., 1953; JAMES et al., 1953; VOLPE et al., 1956; DOMZ et al., 1957).

Nach HUSZ et al. (1970) sollten folgende wichtige, typische Hautveränderungen die Aufmerksamkeit auf das Vorliegen einer Kryoglobulinaemie lenken: RAYNAUD-Syndrom, vasculäre Purpura, blutungsbedingte Pigmentationen, periphere Gangrän und Gefäßverschlüsse, die Sehstörungen, Taubheit oder Lungeninfarkt verursachen.

Die folgende Abbildung zeigt, welche Hautsymptome mit dem Vorkommen einer Kryoglobulinaemie vergesellschaftet sein können:



Bisher sind in der Literatur folgende Dermatosen mit Kryoglobulinaemie beschrieben worden: Herpes zoster, Herpes simplex, Syphilis, Lupus erythematoses, SJÖGREN-Syndrom, Periarteriitis nodosa, Dermatomyositis, progressive Sklerodermie, Pemphigus, Morbus WALDENSTRÖM der Haut, Plasmocytom, Retothelsarkom, Erythema nodosum, Dermatitis herpetiformis DUHRING, Porphyrria cutanea tarda, Purpuraformen, RAYNAUD-Syndrom, Sarkoidose, Urticaria, Vasculitis allergica.

Eine ausführliche Zusammenstellung über die Literaturstellen dieser Dermatosen mit Kryoglobulinaemie findet sich bei HUSZ u. Mitarbeiter (1970). Zu den häufigsten kryoglobulinaemischen Dermatosen gehören Livedo reticularis, Akrozyanose, RAYNAUD-Syndrom (LANGHOF et al., 1957; POWERS, 1958; ALLEGRA, 1963; FELTEN et al., 1963; GRUPPER 1967) sowie vasculäre Purpuraformen mit Vorzugslokalisation an den Unterschenkeln (LERNER u. WATSON, 1947; NÖDL, 1958; LEONHARDT, 1959; FELTEN et al., 1963; TORUN, 1966).

Purpura-ähnliche Hauterscheinungen wurden von anderen Autoren angeführt (LERNER u. WATSON, 1947; BARR et al., 1950; PELZIG, 1953; BRAUNSTEINER, 1954; DUSTIN u. LEONIS, 1954; FEIEREIS u. SEHNERT, 1954; BARNETT et al., 1956).

2.2.4. KRYOFIBRINOGENAEMIEN

a) Grundlagen

Das Kryofibrinogen wird auch als Heparin-praezipitable Fraktion des Blutplasmas bezeichnet. Es ist eine in Kälte nachweisbare, labile Komponente des Heparin-Plasmas mit fibrinogen-artigen Eigenschaften. Erstmals wurde das Kryofibrinogen von KORST und KRATOCHVIL im Jahre 1955 beschrieben; seither sind ähnliche Fälle von weiteren Autoren mitgeteilt worden (SMITH et al., 1954/55; THOMAS et al., 1954/55; SMITH u. v.KORFF, 1957; KESSEL, 1960; HAMMACK et al., 1963; HEINRICH et al., 1963; MCKEE et al., 1963; RITZMANN et al., 1963; HARMEL-FOURNEUR et al., 1962; RAITH, 1966; DAGENAIS et al., 1968).

Die Kryofibrinogenaemie stellt - im Gegensatz zur Kryoglobulin-aemie - kein immunpathologisches, sondern ein gerinnungsphysiologisches Phänomen dar. Der Entstehungsmechanismus der Kryofibrinogenaemie ist nicht genau bekannt. Klinisch bestehen enge Beziehungen zwischen Kryofibrinogenaemie und entzündlichen Gefäßerkrankungen (RUITER et al., 1963). Das Auftreten einer Kryofibrinogenaemie ist Ausdruck einer disseminierten intravasalen Gerinnung; Zusammenhänge zwischen dem Auftreten des Kryofibrinogens und fibrinoider Verquellung der Gefäßwände werden vermutet (STORCK u. JUNG, 1965; HARVILLE, 1966). Wahrscheinlich werden kryofibrinogenaemische Krankheitsprozesse durch bakterielle Toxine, möglicherweise auch durch Virusinfektionen und Arzneimittel-Nebenwirkungen ausgelöst (MEIERS, 1969; JABLONSKA et al., 1966; THOMAS et al., 1955), DAGENAIS et al., (1968) vertreten die Ansicht, daß dem Kryofibrinogen eine Thrombin-hemmende

Wirkung zukommt. RATH (1966) beschrieb bei Patienten mit Kryofibrinogenaemie Gefäßverschlüsse durch Fibrinthromben, die sich als Hautnekrosen manifestierten. Trotzdem ist nicht geklärt, ob das Kryofibrinogen selbst pathogene Eigenschaften besitzt, oder ob es - apathogen - als Begleitphänomen bei Krankheitsprozessen auftritt, bei denen es zur intravasalen Gerinnung kommt. Die Krankheitsbilder, die bei Kryofibrinogenaemien beschrieben wurden, ähneln teilweise den Krankheitsbildern, die zusammen mit Kryoglobulinaemien bekannt sind.

b) Literaturübersicht über Dermatosen mit Kryofibrinogenaemie.

Im Gegensatz zur Kryoglobulinaemie sind die dermatologischen Aspekte der Kryofibrinogenaemie nur teilweise bekannt. Über Hautveränderungen bei Kryofibrinogenaemie berichten einzelne Autoren (RITZMANN u. LEVIN, 1961; RUITER, 1962; STORCK und JUNG, 1965; HARVILLE et al., 1966; HUSZ et al., 1970; MEIERS u. GREITHER, 1970). Der Befund einer Kryofibrinogenaemie deutet klinisch auf lokalisierte oder generalisierte entzündliche Erkrankungen bzw. Mitreaktionen der Blutgefäße hin. Teilweise handelt es sich um Gefäßerkrankungen, deren Vorzugslokalisation die Unterschenkel darstellen, wie z.B. Vasculitis allergica, Thrombophlebitis, nekrotisierende Angiitis, Endangiitis obliterans, Panniculitis. Teilweise handelt es sich um eine generalisierte, diskrete Beteiligung des Gefäßsystems, wie z.B. bei Arzneimittalexanthem, Erythema exsudativum multiforme, Urticaria, aber auch bei Pityriasis lichenoides acuta et varioliformis sowie bei Prurigo simplex subacuta und die sog. Kollagenosen.

Bisher sind folgende Dermatosen mit Kryofibrinogen-
aemien bekannt geworden: Urticaria SCHÖNLEIN-HENOCH,
Purpura nekroticans, nekrotisierende Vasculitis, Pru-
rigo simplex subacuta, Arzneimittelexanthem, Pityria-
sis lichenoides acuta et varioliformis, Panniculitis,
Erythema nodosum, arterielle Durchblutungsstörungen,
progressive Sklerodermie, chronische fistulöse peri-
genito-anale Pyodermien, Erythrodermien, Tibialis-
anterior-Syndrom.

2.2.5. WASSERLABILE SERUMPROTEINE

b) Grundlagen

Normalerweise enthält das Serum des Blutes Proteine, die nur in Gegenwart von Salzen löslich sind. In destilliertem Wasser flocken diese Proteinkomponenten daher aus; man bezeichnet sich, da sie im Normalserum vorkommen, als Euglobuline.

Der Anteil dieser wasserlabilen Serumproteine kann bei bestimmten Erkrankungen - besonders häufig beim Morbus WALDENSTRÖM - stark erhöht sein. Diese Erhöhung des Anteils wasserlabiler Serumproteine führt dazu, daß ein Tropfen dieses Serums in Aqua destillata zu einer rauchartigen Ausflockung führt. Auf diese Weise läßt sich die Zunahme der Euglobuline im Blutserum nachweisen ("Euglobulin-Reaktion", "Sia-Test"). SCHUBOTHE et al. (1965) schlugen vor, statt von Euglobulinen von wasserlöslichen Serumproteinen zu sprechen, da die Vermehrung dieser Proteinfraction ein pathologisches Phänomen darstellt. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um Immunglobuline, speziell um IgM. So besteht die wichtigste Bedeutung des Sia-Testes darin, daß er eine ergänzende Untersuchung in der Paraproteindiagnostik darstellt - speziell bei der Suche nach Makroglobulinaemien (SANDOR et al., 1958; LAURELL u. WALDENSTRÖM, 1961).

Wie die Kryoglobuline und das Kryofibrinogen, führen die wasserlabilen Serumproteine zu einer Erhöhung der Blutviskosität, zu einer Beeinträchtigung der Mikrozirkulation und u.U. bis zur völligen Stagnation des Blutstroms in der Peripherie. Durch ihre abnorme Beschaffenheit können diese Proteine Reaktionen und Veränderungen in den Blutgefäßen und im Gewebe hervorrufen.

MEIERS (1969) konnte den direkten pathogenetischen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von wasserlabilem Serumprotein und klinischen Erscheinungen bei einem Patienten mit SJÖGREN-Syndrom dadurch demonstrieren, daß er durch starke orale Wasserzufuhr Purpuraschübe, akroschämische Phänomene, Parotisschwellungen, Beschwerden im rechten Oberbauch und Gelenkschmerzen auslösen konnten.

b) Literaturübersicht über Dermatosen mit wasserlabilen Serumproteinen.

Über Vorkommen und Bedeutung wasserlabiler Serumproteine bei Dermatosen gibt es nur vereinzelte Mitteilungen (ESSER und SCHMENGLER, 1951; GOTTRON et al., 1960; BOUSSER et al., 1961; BREHM, 1963; BADANOIU, 1964; MICHAŁOWSKI u. TORUN, 1966; MEIERS, 1969; MEIERS u. GREITHER, 1970). Wasserlabile Serumproteine wurden bei folgenden Dermatosen beschrieben: bei kryoglobulinaemischer Kälteurticaria und vaskulärer Purpura, kryoglobulinaemischer Akrodermatitis chronica atrophicans, makroglobulinaemischer reticulärer Hyperplasie der Haut, kryoglobulinaemischer maligner erythrodermatischer Reticulose, SJÖGREN-Syndrom und vaskulärer Purpura. Am häufigsten wurde die vaskulär bedingte Purpura beschrieben (MEIERS, 1969).

2.2.6. DEFEKTDYSPROTEINÄMIEN

a) Grundlagen

Als Defektdysproteinaemie bezeichnet man Verschiebungen der Proteinrelationen im Serum bzw. Blutplasma mit extremer Verminderung oder Fehlen einer oder mehrerer Proteinfractionen.

Defektdysproteinaemien können angeboren oder erworben sein; sie können in jedem Lebensalter auftreten. Defektdysproteinaemien entstehen entweder durch Schädigung einer bestimmten Zellpopulation, die zur Produktion einer nunmehr defekt gewordenen Proteinfraction determiniert ist (Schädigung eines bestimmten Zellclons); die Schädigung kann in einer Insuffizienz dieser Zellen, in einer Verdrängung oder einer Mutation dieser Zellpopulation bestehen. Andererseits können Defektdysproteinaemien durch vermehrten Verbrauch, durch Degradation oder Verlust bestimmter Proteinfractionen hervorgerufen werden. So kann als Beispiel für eine zelluläre Verdrängung dieser proteinbildenden Zellen die Durchsetzung des Knochenmarks oder der immunologisch aktiven Zentren im Rahmen eines metastasierenden malignen Prozesses genannt werden. In gleicher Weise kann eine Entartung der immunologisch kompetenten Zellen in Form einer Systemerkrankung zur Verdrängung, Insuffizienz oder Mutation der zur Proteinsynthese determinierten Zellen führen. Als Beispiel für einen erhöhten Verbrauch oder Verlust eines Plasmaproteins mit sekundärem Mangel seien folgende Erkrankungen genannt: Afibrinogenaemie im Rahmen schwerer Entzündungsprozesse, Agammaglobulinaemie nach rezidivierenden, häufigen Infekten, hochgradige Hypalbuminaemie bei Nephrose oder enteropathisch bedingtem Proteinmangel.

Entscheidend für die Bezeichnung "Defektdysproteinaemie" ist, daß die Konzentration der "defekten" Proteinfraction deutlich unter dem biologisch bekannten Grenzwert liegt (HITZIG, 1963).

Nach KUMFERT, GÖTZ und SCHEIFFARTH (1970) lassen sich die Formen der Defektdysproteinaemien folgendermaßen anführen:

I. Agammaglobulinaemien:

1. Totale Agammaglobulinaemie
2. partielle Agammaglobulinaemie (Dysgammaglobulinaemie):
 - a) isolierter IgA-Defekt
 - b) isolierter IgM-Defekt
 - c) isolierter IgG-Defekt
 - d) Kombinationsformen eines gleichzeitigen Defektes von zwei oder mehreren verschiedenen Immunglobulinen
 - e) isolierte intramolekulare Polypeptidketten-Defekte (H-chain-Defekt, z.B. Bence-Jones-Paraproteinaemien, L-chain-Defekt, z.B. schwere Kettenkrankheit)

II. Weitere herkömmlich bekannte Defektdysproteinaemien:

Analbuminaemie,
Afibrinogenaemie,
Atransferrinaemie,
Coeruloplasminmangel,
Ahaptoglobulinaemie,
Serumkomplementmangel.

III. Weniger bekannte Defektdysproteinaemien:

α_1 -Antitrypsinmangel,
Ahaemopexinaemie,
Lipoproteinmangel.

Schwere und Ausmaß der klinischen Erscheinungen hängen bei den Defektdysproteinaemien von der Funktion des ausgefallenen Proteins ab. Der Ausfall von Immunglobulinen oder das Fehlen von Transportproteinen führen zu besonders schweren Krankheitsbildern. So sind Immunglobulindefekte als Antikörpermangel-Syndrom bekannt, das sich klinisch in einer gesteigerten Infektanfälligkeit manifestiert.

Als bedeutende Formen der Defektdysproteinaemien seien die totale Agammaglobulinaemie und die partielle Agammaglobulinaemie besonders hervorgehoben. Als totale Agammaglobulinaemie bezeichnet man das Fehlen aller bekannten Immunglobuline (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) im Plasma des Blutes, so daß keine dieser Fraktionen nachweisbar ist (BRUTON, 1952, 1962; BRUTON et al., 1952; GOOD u. ZAK, 1956; JANEWAY u. GITLIN, 1957; KOLTAY u. BACKHAUSZ, 1959). Bei dieser seltenen Form einer Defektdysproteinaemie fehlen nach HITZIG und WILLIG (1962) die Anlagen der Plasmazell- und Lymphocytenreihe bzw. ihre gemeinsame lymphoreticuläre Stammzelle.

Die partielle Agammaglobulinaemie zeichnet sich dadurch aus, daß entweder eine der bekannten Immunglobulinfraktionen fehlt, bzw. daß gleichzeitig mehrere Immunglobulinklassen fehlen, wobei aber andere Immunglobulinfraktionen noch nachweisbar sein müssen.

In gleicher Weise wie die Gesamtgruppe "Defektdysproteinaemien" sind auch Agammaglobulinaemien in kongenitale und in erworbene Formen zu untergliedern. Die erworbene Agammaglobulinaemie bzw. Hypogammaglobulinaemie kann folgende Ursachen haben: Gehäufte Infekte, Autoimmunkrankheiten, Medikamente und gewerbliche Gifte (Intoxikationen), Nierenschädigung mit überstürztem Verlust zahlreicher Eiweißfraktionen, durch ACTH bzw. Cortison hormonal gesteuerter Eiweißkatabolismus (überstürzter Abbau).

Das klinische Bild der Agammaglobulinaemien bzw. der Hypogammaglobulinaemien läßt sich in zwei große Gruppen unterteilen:

Einerseits in das Oto-sino-bronchiale Syndrom und andererseits in ein gastro-intestinales Syndrom. Beim Oto-sino-bronchialen Syndrom bestehen schwere, chronisch rezidivierende Mittelohreiterungen, Sinusitiden, Bronchitis und Pneumonieförmungen, auf die sich die entsprechenden Komplikationen bzw. Folgeerkrankungen aufpflanzen können (Emphysem, Cor pulmonale usw.). Beim gastro-intestinalen Syndrom bestehen als Leitsymptom ein chronischer

Durchfall, sprueähnliche Symptome, Steatorrhoe; auch hier entstehen zumeist nicht mehr regenerationsfähige Organveränderungen als Folge der schwer gestörten Resorption.

Im weiteren seien noch einige der übrigen bekannten Defektdysproteinaemien kurz beschrieben:

1. Analbuminaemie:

Hereditäre Formen wurden bisher nur vereinzelt mitgeteilt (Literatur bei KUMFERT, 1970). Klinisch ergab sich dabei kein besonderes Symptombild, keine Ödemreaktionen, keine Transportstörungen; die Wasserbindungs- und die Transportfunktion werden wahrscheinlich durch andere Serumproteine übernommen. Sekundäre Analbuminaemien bzw. extreme Hyp-Albuminaemie mit dem klinischen Bild der ubiquitären Öembildung bzw. der Ausbildung eines Anasarka sind bei zahlreichen Krankheitsbildern wie z.B. Nephrosen, Leberhirschosen, Carcinosen und Erkrankungen des Verdauungstraktes mit Proteinverlusten bekannt.

2. Afibrinogenaemie:

Die Fibrinogendefekte lassen sich in kongenitale, konstitutionelle und erworbene Formen einteilen. Bei den seltenen, kongenitalen Formen liegt klinisch eine Bildungsstörung des Fibrinogens vor, so daß eine lebenslängliche Blutungsneigung besteht. Diese Form der Afibrinogenaemie ist vererbbar.

Bei der konstitutionellen Fibrinopenie handelt es sich um eine Neigung zur Verarmung des Fibrinogens (eines Glykoproteins) und damit um eine Art von abnormer Verbrauchskoagulopathie, die häufig mit einer Thrombocytopenie kombiniert ist.

Einzelne Autoren ordnen in diese Gruppe das KASABACH-MERRITT-Syndrom ein, ein Riesenhaemangiom mit Thrombocytopenie und offenbar sekundärer Afibrinogenaemie (Literatur bei KUMFERT, 1970).

Die erworbenen Fibrinopathien entstehen entweder durch gesteigerten Fibrinogenverbrauch (Verbrauchsfibrinogenopathien der Geburtshilfe, bei Fruchtwasserembolie, bei starkem Blutverlust) oder durch Störungen in der Fibrinogenbildung, wie z.B. bei Erkrankungen der Leber, bei gesteigerter Fibrinolyse, nach schweren Traumen, Verbrennungen, großen chirurgischen Eingriffen, durch Medikamente, metastasierende Carcinome (besonders beim Prostatacarcinom), aber auch bei Sarkoidose.

3. Atransferrinaemie:

Der angeborene Mangel oder das völlige Fehlen des Transportglobulins für Eisen ist verhältnismäßig selten (HEILMEYER et al., 1961; HEILMEYER, 1966; CAP et al., 1968). Häufiger sind die erworbenen Formen einer Hypotransferrinaemie, die bei nephrotischem Syndrom, chronischem Infekt, sowie bei Porphyria cutanea tarda vorkommen (BREHM et al., 1964; HEILMEYER et al., 1965, 1966).

Klinisch manifestiert sich die A- bzw. Hypotransferrinaemie durch eine Eisenmangelanämie, durch Blässe und grau-bräunliches Hautkolorit, durch eine starke Infektanfälligkeit und eine Siderose der inneren Organe.

4. Coeruloplasminmangel:

Das Coeruloplasmin, ein α_2 -Globulin mit Oxidaseaktivität, transportiert das Kupfer im Serum.

Das primäre Fehlen dieses Proteins - eine wahrscheinlich autosomal-rezessiv vererbte Defektopathoproteinaemie ist mit der WILSON'schen hepatolenticulären Degeneration vergesellschaftet. Das Krankheitsbild geht mit Lebercirrhose, Degeneration des Linsenkernes, mit neurologischen und psychischen Störungen und mit einer stark erhöhten Kupferausscheidung einher. Kennzeichnend sind ferner Seborrhoe des Gesichtes, dunkelgraue bis braune Hautpigmentierung und der KAYSER-FLEISCHER'sche Cornealring. Im Endstadium eines schweren Leberparen-

chymischädigung kommt es oft zu einer extremen Verminderung dieser Proteinfraktion, da die Leber der Bildungsort des Coeruloplasmins ist.

5. Ahaptoglobinaemie:

Haptoglobin, ein α_2 -Globulin, transportiert Chromoproteide, speziell Haemoglobin an die Abbaustellen im Körper. Ahaptoglobinaemien kommen angeboren und erworben vor (GLOWATZKI, 1962; MURRAY et al., 1966). Die angeborenen Formen gelten als selten. Die erworbenen Ahaptoglobinaemien sind mehr im Sinne des Insuffizienzsyndroms bei haemolytischen Anaemien, Kälteagglutinationskrankheiten oder bei schweren Lebererkrankungen zu verstehen. (KUMFERT, 1970). Das Haptoglobin bindet das Haemoglobin des Blutplasmas; bei Ahaptoglobinaemie tritt das Haemoglobin frei im Blut auf, wird als Haemoglobinurie eliminiert, so daß eine Wiederverwendung über die Leber und damit eine Bereitstellung für den Wiedereinbau in Erythrocyten bzw. zur Bildung von Gallenfarbstoff fehlt.

6. Serum-Komplement-Mangel:

Das Komplement des menschlichen Plasmas besteht aus einem System von mehreren Proteinfaktoren, das durch Antigen-Antikörperkomplexe aktivierbar ist. Diese Aktivierung besteht in einer Serie biochemischer Reaktionen, die zwischen dem Antigen-Antikörper-Komplex und den einzelnen Komplement-Faktoren ablaufen. Damit funktioniert das Komplement-System als Zwischenglied zwischen dem primär-immunologischen Geschehen der Bildung des Antigen-Antikörper-Komplexes und den daraus resultierenden biologischen Phänomenen, wie z.B. die nachfolgende Entzündung oder die Ausschaltung des die allergische Reaktion auslösenden Fremdmaterials.

Das bisher bekannteste Komplement-System besteht aus 9 Proteinfaktoren, die als c_1 , c_2 , c_3 - c_9 bezeichnet werden (WHO, 1968).

Dieses Komplement-System läßt sich physiologischerweise im Serum höherer Wirbeltieren nachweisen und macht etwa 10 % der Globulinfraction aus. Bei dieser Reaktion mit dem Antigen-Antikörper-Komplex wird Komplement verbraucht und ist für weitere Reaktionen mit Antigen-Antikörper-Komplexen nicht mehr verfügbar (HADDING, 1972).

Immunelektrophoretisch sind 2 Beta-Globuline, nämlich das Beta-1-A und das Beta-1-C als Hauptträger der Komplementsysteme identifiziert worden (PEETOOM et al., 1959; HEREMANS, 1960; ZIMMER, 1960; 1961; MÜLLER-EBERHARDT, 1961).

Das Serum-Protein Beta-1-C-/Beta-1-A-Globulin besitzt die Aktivität einer der Komponenten des Komplementfaktors, der unter der Bezeichnung C-3 bekannt ist. Beta-1-C-Globulin (9,5 S) kommt nur im frischem Serum vor und stellt bei der Haemolyse die aktive Form von C-3 dar. Durch 72-stündige Inkubation bei 37°C, durch mehrwöchige Lagerung bei 1°C oder durch Behandlung mit Zymosan oder Hydrazin wird C-3 allmählich in eine inaktive Form Beta-1-A-Globulin (6,9 S) umgewandelt. Beta-1-A-Globulin zeigt in der Immunelektrophorese eine höhere Wanderungsgeschwindigkeit als Beta-1-C-Globulin. Beide Proteine haben jedoch gleiche Antigene.

Bei der Entstehung von Komplementmangel spielen neben Synthesestörungen Prozesse mit stärkerer Aktivierung des Komplementsystems eine bedeutende Rolle, wobei die Komplementfraktionen durch den erhöhten Verbrauch eliminiert werden. Es können totale Komplementdefekte oder das Fehlen einer oder mehrerer Komponenten des Komplements auftreten. Die Defektzustände lassen sich in hereditäre Defekte und erworbene Komplement-Mangelzustände einteilen.

Eine übersichtliche Darstellung über die Defektzustände des menschlichen Komplementsystems gibt es bis heute noch nicht. Im einzelnen konnten Komplementdefekte bzw. eine erhebliche Verminderung aller

Komplementfaktoren eines Einzelfaktors bei folgenden Krankheitsgruppen nachgewiesen werden: bei Schweizer Agammaglobulinaemie, Glomerulonephritis, hereditärem angioneurotischem Ödem (Lit. b. KUMFERT, 1970), bei akutem und subakutem Lupus erythematodes, Psoriasis arthropathica, Urticaria, Porphyria cutanea tarda, haemorrhagischen Arzneimittalexanthenen, Alterspemphigus und bei malignen Lymphogranulomatosen (SELIGMANN, 1958; MARGHESCU, 1965, 1970; MEIERS, 1969).

7. Ahaemopexinaemie:

Haemopexin ist ein Transportprotein für globulinfreie Haenderivate mit dreiwertigem Eisen. Es bildet mit diesen Substraten Komplexe, die in den Leberparenchymzellen abgebaut werden (BRAUN, 1971). Hypohaemopexinaemien können durch Synthesestörungen bei Leberkrankheiten wie auch durch erhöhte Elimination aus dem Serum entstehen. Diese Form einer Defektdysproteinaemie ist nur vereinzelt in der Literatur beschrieben worden. Ahaemopexinaemie und Ahaptoglobinaemien kommen daher vergesellschaftet vor. Bemerkenswert erscheint, daß bei einzelnen Fällen von Porphyria cutanea tarda eine Ahaemopexinaemie ohne Ahaptoglobulinaemie festgestellt wurde (MEIERS u. IPPEN, 1968). Dabei waren die Verläufe der Porphyria cutanea tarda teilweise ungewöhnlich; diskutiert wurde das Auftreten der Ahaemopexinaemie als Verbrauchsdefekt infolge der übermäßig anfallenden Purinkörper (MEIERS u. IPPEN, 1968; KUMFERT, 1970).

8. Alpha-1-Antitrypsinmangel:

Alpha-1-Antitrypsin ist ein Proteinaseinhibitor für Thrombin und Plasmen. Über Alpha-1-Antitrypsindefekte, die klinische Bedeutungen und die genetische Natur haben LAURELL u. ERIKSSON (1964) erstmals berichtet. Die Vererbung erfolgt wahrscheinlich rezessiv-autosomal (ERIKSSON, 1965; KUEPPERS et al., 1966).

Diese Defektopathoproteinaemie ist häufig mit einem schweren Lungenemphysem und einem ausgeprägtem Cor pulmonale vergesellschaftet (ERIKSSON, 1964; BRISCOE et al., 1966; KUEPPERS et al., 1966; GANROT et al., 1967).

Dermatologisch geht der Defekt mit keinen obligaten Veränderungen einher. Es kann aber infolge des Inhibitormangels zur Hyperfibrinolyse kommen und damit zu verzögerter Wundheilung und zu haemorrhagischen Diathesen. Eine Zusammenstellung der Literatur über die Verminderung des Alpha-1-Antitrypsins findet sich bei KUMFERT (1970); darin wird auch über das Zusammentreffen dieser Defektoproteinaemie mit Lebercirrhose berichtet.

9. Lipoproteinmangel - Alpha-1-Lipoprotein-Mangel:

Bei der angeborenen Form scheint es sich um einen autosomal, rezessiv vererbten Defekt zu handeln, der zur TANGIER-Krankheit führt; klinisches Leitsymptom sind eine gelb-orangene Verfärbung, eine starke Vergrößerung der Tonsillen, gelb-braune Papeln im Pharynxbereich und an der Rectumschleimhaut, fleckige Trübungen der Cornea sowie gelb-braune Flecken an den Unterschenkeln. Das Krankheitsbild wird darüberhinaus durch neuro-muskuläre Ausfallserscheinungen und durch Leber- und Milzvergrößerung bestimmt (HOFFMAN et al., 1965; HUTH et al., 1970).

Der erworbenen Form liegt eine Synthesestörung auf dem Boden einer Hepatopathie zugrunde.

b) Literaturübersicht über Dermatosen mit Defektdysproteinaemien

Berichte über Zusammenhänge zwischen Dermatosen und Defektdysproteinaemien beziehen sich in erster Linie auf Hypo- γ -Globulinaemien bzw. A- γ -Globulinaemien. Demgegenüber gibt es über Dermatosen mit Defektdysproteinaemien von Nicht-Immunglobulinen nur vereinzelte Mitteilungen. So untersuchte MEIERS (1969) 1800 Hautkranke und fand dabei am häufigsten γ -Globulinmängel, nächsthäufig Haemopexin-Mängel und nur in einzelnen Fällen Verminderungen des α_1 -Antitrypsins, des Haptoglobins, des β -1-C/A-Globulins. Unter den Hypo- γ -Globulinaemien war ein Mangel an IgA-Globulinen am häufigsten, nächsthäufig eine mehr oder weniger ausgeprägte Verminderung des IgG-Globulins. Bei Durchsicht des umfassenden, einschlägigen Schrifttums lassen sich folgende Zusammenstellungen von Defektdysproteinaemien mit Dermatosen anführen (SELIGMANN, 1958; BELLER u. RUHRMANN, 1959; BLIX u. AAS, 1961; SONNET et al., 1961; BEHAR et al., 1963; HITZIG, 1963; LAURELL u. ERIKSSON, 1963; WIEDERMANN et al., 1963; ERIKSSON, 1964, 1965; AUSTEN, 1965; KORTING, 1965; HEILMEYER et al., 1966; BREHM, 1968, 1972; MARGHESCU, 1968; MEIERS et al., 1968; MEIERS u. IPPEN, 1968; ROWELL, 1968; MEIERS, 1969, 1972; KUMFERT, 1970):

1. Hypo- γ -Globulinaemien bzw. A- γ -Globulinaemien:

Diese Formen einer Defektdysproteinaemie wurden bei Infektionskrankheiten mit Affektion des Hautorgans beschrieben (Pyodermien, Virusdermatosen, Mykosen, Parasitosen, Pyoderma gangraenosum, ulcerierenden epitheloidzelligen Granulomatose). Auch bei Autoimmunopathien (Lupus erythematoses, Dermatomyositis, SJÖGREN-Syndrom, progressive Sklerodermie, Vasculitis allergica), bei malignen Geschwulstkrankheiten des lympho-plasmo-reticulären Systems (Plasmocytom, Morbus WALDENSTRÖM, Mykosis fungoides, lymphatisch-leukämische Hautinfiltrate, Reticulosarkomatosen, Reticulogranulomatosen), bei anlagebedingten Hauterkrankungen (Epidermolysis bullosa hereditaria, Dyskeratosis follicularis, EHLERS-DANLOS-Syndrom, Ataxia-Teleangiektasia-Syndrom, WISKOTT-ALDRICH-Syndrom, Ichthyosis vulgaris, PRINGLE-BOURNEVILLE-Syndrom) wurden Hypo- γ -Globulinaemien

bekannt. Auch Zustände mit akutem Serumproteinverlust, wie z.B. ausgedehnte Verbrennungen, Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen in der Art des LYELL-Syndroms, Pemphigus vulgaris führen zu einer starken Verminderung der γ -Globuline.

2. Ahaptoglobulinaemie:

Beschrieben bei Porphyria cutanea tarda, bei paraproteinaemischem SJÖGREN-Syndrom, bei paraproteinaemischer lymphatisch-leukämischer Reticulosarkomatose, Kälteagglutinin-Krankheiten.

3. Ahaemopexinaemie:

Beschrieben bei Porphyria cutanea tarda, Porphyria congenita erythropoetica GÜNTHER. Protoporphyrinaemischer Lichturticaria.

4. Atransferrinaemie:

Bekanntgeworden bei Sarkoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum KAPOSÍ.

5. Alpha-1-Antitrypsin-Defekt:

Beschrieben bei petechialer Purpura, trophischem Ulcus cruris.

6. Afibrinogenaemie:

Beschrieben bei Purpura fulminans, Sarkoidose, KASABACH-MERRITT-Syndrom.

7. Serumkomplementmangel:

Diese Defektproteinaemie wurde bei Lupus erythematoses, haemorrhagischem Arzneimittelexanthem, bei Urticaria, Alterspemphigus, maligner Lymphogranulomatose, Psoriasis arthropathica, Porphyria cutanea tarda, hereditärem angio-neurotischem Ödem beschrieben.

8. Lipoproteinmangel:

Alpha-1-Lipoproteinmangel; beschrieben bei der TANGIER-Krankheit.

3. Spezieller Teil

3.1. K R A N K E N G U T

Wir untersuchten bei 3743 Patienten der Dermatologischen Universitätsklinik das Serumweißbild (Untersuchungszeitraum 1.2.1969 bis 31.12.1971); dabei handelte es sich vorwiegend um stationäre Patienten, nur vereinzelt um ambulant behandelte Untersuchungspersonen. Im einzelnen wurden 4659 CAF-Elektrophoresen, zur weiteren Differenzierung 785 Immunelektrophoresen und 350 quantitative Bestimmungen der Serumproteine mittels der radialen Immundiffusionsmethode nach MANCINI durchgeführt. In speziellen Fällen wurden weitere eiweißanalytische Methoden angewandt (z.B. Sia-Test, "Kochprobe" zum Nachweis von Bence-Jones-Eiweiß, Sedimentationsanalysen mit Hilfe der Ultrazentrifuge, Bestimmung des Kryoglobulins und des Kryofibrinogens).

Das untersuchte Krankengut umfaßte alle Altersklassen, beide Geschlechter, die verschiedensten Arten von Dermatosen; eine Selektion der mittels der CAF-Elektrophorese untersuchten Patienten erfolgte nicht. Die Altersverteilung der untersuchten Patienten ergibt sich aus Tabelle 3.

Tabelle 3:

Alters- und Geschlechtsverteilung des untersuchten Krankenguts

Lebensjahr- zehnt	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
♂	206	225	337	356	364	219	298	160	30	0
♀	164	172	212	215	204	219	293	125	44	0
Ges.-Zahl	370	397	549	571	468	438	591	285	74	0

3.2.

M E T H O D I K

1. Bestimmung des Gesamteiweißes:

Innerhalb des Untersuchungszeitraumes 1969 bis 1971 wurde die Bestimmungsmethode einmal umgestellt.

Vom 1.2.1969 bis 30.6.1969 wurde die Biuret-Methode zur Bestimmung des Gesamt-Eiweißes angewendet; vom 1.7.1969 wurde mit Hilfe eines Abbe-Refraktometers der Firma ZEISS die Gesamteiweißbestimmung vorgenommen.

2. CAF-Elektrophorese:

Die Elektrophorese wurde auf Celluloseacetatfolie in der Boskamp-Kammer als Mikromethode durchgeführt.

Dabei wurde eine konstante Spannung von 230 V angewendet; die Laufzeit betrug 26 Minuten.

Zur Auswertung der Elektrophorese-Präparate wurden die Proteine mit Amidoschwarz 10 B angefärbt; die Extinktions-Messung der getrennten Proteine erfolgte mit dem Extinktions-Integralschreiber E 3 der Firma Carl ZEISS.

3. Immun-Elektrophorese:

Die Immun-Elektrophorese wurde entsprechend dem von GRABAR und WILLIAMS (1953) angegebenen Prinzip in der Mikroausführung nach SCHEIDEGGER (1955) ausgeführt; zur Anwendung kam dabei die Apparatur und die Arbeitsvorschrift der Firma LKB PRODUKTER AB, Stockholm, Schweden. Wir benutzten dabei den Spezial Agar-Noble der Firma DIFCO Lab., Detroit, USA, sowie die Antiseren der Firma BEHRING-WERKE AG, Marburg/Lahn, und der Firma HYLAND/TRAVENOL, München.

4. Quantitative Bestimmung einzelner Eiweißfraktionen mit Hilfe der radialen Immundiffusion:

Verwendung von Partigen-Platten der Firma BEHRING-WERKE AG, Marburg/Lahn, und Immuno-Platten der Firma HYLAND, Los Angeles, USA. Auswertung der Partigen-Platten mit Hilfe einer kalibrierten Lupe (praezision-viewer der Firma HYLAND, Los Angeles, USA).

5. Ultrazentrifugen-Sedimentationsanalyse:

Diese Untersuchungen wurden dankenswerterweise von Herrn Professor Dr. HORSTMANN, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, durchgeführt.

6. Nachweis der Kryoglobuline:

20 ml frisch entnommenes Blut werden in einem auf 37° C vorgewärmten Reagenzglas in einem Wasserbad mit 37° C 1 - 2 Std. stehen gelassen; danach abzentrifugieren bei etwa 3000 U/min. Vom überstehenden Serum werden 3 x 2 ml entnommen und in 3 Reagenzgläser verteilt. Das 1. Glas wird bei 37° C aufbewahrt, das 2. bei Zimmertemperatur, das 3. im Kühlschrank bei etwa 4° C. Die einzelnen Reagenzgläser werden nach 12, 24, 48 u. 96 Stunden abgelesen:

Bei Anwesenheit von Kryoglobulinen bildet sich in dem Serum, das im Kühlschrank aufbewahrt wurde, ein sichtbares Präzipitat. Bei sehr starker Erhöhung der Kryoglobuline findet sich auch im Serum, das bei Zimmertemperatur aufbewahrt wurde, ein Präzipitat.

7. Kryofibrinogen-Nachweis:

Arbeitsvorschrift: 10 ml Venenblut werden mit etwa 200 USP-E Heparin (Liquemin[®]) der Fa. Deutsche HOFFMANN-La Roche AG, Grenzach) aufgezo-gen und weiter behandelt wie es bei der Bestimmung der Kryoglobuline angegeben wurde.

Positive Reaktionen zeichnen sich durch grobe Präzipitate aus.

8. Sia-Test (Euglobulin-Reaktion):

Angewendet wurde die Methode von LAURELL u. WALDENSTRÖM (1961); dabei werden 1 - 2 Tropfen Patientenserum in frisches Aqua dest. eingetropft; die Entstehung einer zigarettenrauchartigen Trübung wurde als positiv gewertet.

9. Bence-Jones-Protein-Nachweis:

Der Nachweis erfolgte mittels der Immunelektrophorese. Im Urin wurde das Bence-Jones-Protein durch die Kochprobe nach BENCE-JONES (1847) nachgewiesen.

10. Statistische Berechnung:

Alle statistischen Berechnungen wurden nach den in den wissenschaftlichen Tabellen der "Documenta Geigy" Auflage 19 angegebenen Methoden und Tabellen durchgeführt. Es wurde die Nullhypothese, d.h. die Hypothese, daß die verglichenen Werte übereinstimmen, aufgestellt und verworfen, wenn die Wahrscheinlichkeit P der Übereinstimmung kleiner als 0,05 wurde.

Folgende Formeln und Symbole fanden Verwendung:

x Werte der Einzelmessung

m Mittelwert der Einzelmessungen

n Zahl der Einzelmessungen

$$m = \frac{\sum x}{n}$$

s_x^2 Streuung der Einzelwerte von x

$$s_x^2 = \frac{\sum (m-x)^2}{n-1}$$

s_x Standardabweichung der Einzelwerte x

s_m^2 Streuung des Mittelwertes m

$$s_m^2 = \frac{s_x^2}{n}$$

Zum Vergleich zweier Gruppen wurde untersucht, ob die Differenz zweier Mittelwerte $d = m_1 - m_2$ signifikant von 0 verschieden ist. Dazu wurde die Abweichung t vom Meridian der Verteilungskurve gesucht:

$$t = \frac{d}{s_d}, \quad \text{wobei } s_d = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}} \text{ ist. Mit } t \text{ wurde aus der}$$

entsprechenden Tabelle die Wahrscheinlichkeit P für die Übereinstimmung entnommen; bei $p > 0,05$ wurde keine Signifikanz angenommen.

3.3. Ergebnisse der eigenen Untersuchungen:

Bei 70 klinisch gesunden Personen im Alter von 18 bis 50 Jahren, bei denen auch klinisch-chemisch keinerlei auffälligen Befunde erhoben wurden, wurde die Gesamteiweißbestimmung im Blutserum und die CAF-Elektrophorese durchgeführt. Die dabei erhaltenen Mittelwerte der Standardabweichungen dieser Untersuchung sind in Tab. 4 dargestellt.

Die CAF-Elektrophorese (Zellulose-Acetatfolie) bietet gegenüber dem Filterpapier den Vorteil, daß die Proteine bei ihrer Wanderung im elektrischen Feld weniger im Medium hängenbleiben und daß gleichzeitig die Zellulose-Acetatfolie weniger von Farbstoffen angefärbt wird als das Filterpapier (KOHN, 1958). Nach KNEDEL (1968) gleichen damit die mit der CAF-Elektrophorese gewonnenen Ergebnisse weitgehend den mit der freien Elektrophorese nach TISELIUS gewonnenen Werten. Die erhaltenen Werte geben damit den wahren Gehalt der einzelnen Proteinfractionen im Blutserum an. Zusätzlich läßt sich mit der CAF-Elektrophorese das Praealbumin nachweisen, seine klinische Bedeutung ist z.Zt. jedoch nicht völlig geklärt.

Bei der Bewertung der CAF-Elektrophorese ist nach KNEDEL (1968) folgendes zu beachten:

- 1.) Beim Vergleich mit Ergebnissen, die mit der Papierelektrophorese erarbeitet wurden, liegt bei der CAF-Elektrophorese der Albuminwert höher.
- 2.) Gegenüber den mit der Papierelektrophorese erarbeiteten Ergebnissen liegen die Globulinwerte - besonders die γ -Globulinwerte - bei der CAF-Elektrophorese niedriger.

Tabelle 4:

	m	s	2s-Bereich	m	s	2s-Bereich
Albumin	65,4	2,3	60,8-70,0 %	4,85	0,25	4,35-5,35 g/100 ml
α_1 -Glob.	3,0	0,6	1,8- 4,2 %	0,22	0,66	0,10-0,32 g/100 ml
α_2 -Glob.	5,9	0,9	4,1- 7,7 %	0,39	0,05	0,29-0,49 g/100 ml
β -Glob.	9,5	1,0	7,5-11,5 %	0,64	0,06	0,52-0,76 g/100 ml
γ -Glob.	15,1	1,4	12,3-17,9 %	1,12	0,13	0,86-1,38 g/100 ml
Ges.E.				7,22	0,48	6,26-8,18 g/100 ml

Zusätzlich bestimmten wir bei 40 gesunden Probanden mit Hilfe der einfachen radialen Immundiffusionsmethode nach MANCINI die Menge der einzelnen Immunglobuline. Dabei erhielten wir folgende Mittelwerte und folgende Standard-Abweichungen:

IgG 1285 $\pm$ 289 mg%

IgA 221 $\pm$ 73 mg%

IgM 130 $\pm$ 64 mg%.

Bei 3743 Patienten führten wir bei der ersten Untersuchung in unserer Klinik eine CAF-Elektrophorese durch. Dabei fanden wir bei 78,8 % (= 3107 Patienten) Veränderungen des Serum-Eiweißbildes; diese Veränderungen im Serum-Eiweißbild lagen außerhalb des 2s-Bereiches ¹⁾ unserer Normalwerte. In Tab. 5 haben wir die von uns gefundenen Abweichungen des Serum-eiweißbildes zahlenmäßig und prozentual zusammengestellt. Bei dieser Einteil-

¹⁾ der 2s-Wert gibt die doppelte Standard-Abweichung unserer Meßreihen an, die wir zur Aufstellung unserer Normalwerte anfertigten.

lung unseres Untersuchungsmateriales in normale und in vom Normalen abweichende Serumeiweißbilder wurde das Praealbumin wegen seiner ungeklärten biologischen Bedeutung nicht berücksichtigt.

Tabelle 5:

		Zahl der Fälle	Häufigkeit in %
Ges.E.	↑	133	3,6
	↓	381	10,2
Alb.	↑	78	2,1
	↓	2105	56,2
α_1 -Glob.	↑	633	16,9
	↓	18	0,5
α_2 -Glob.	↑	1021	27,3
	↓	118	3,2
β -Glob.	↑	817	21,8
	↓	26	0,7
γ -Glob.	↑	2249	60,0
	↓	122	3,3

↑ = Hyper-, ↓ = Hypo-.

Wie aus der tabellarischen Zusammenstellung unserer nicht-normalen CAF-Elektrophorese-Befunde ersichtlich, ist die Hypergammaglobulinaemie am häufigsten, fast so häufig ist eine Hypoalbuminaemie. Etwa halb so oft fanden wir eine Erhöhung der Alpha-2-Globuline und eine Erhöhung der β -Globuline. In einem relativ geringen Prozentsatz fanden wir eine Verminderung des Alpha-1-Globulins, des Alpha-2-Globulins und des β -Globulins. Möglicherweise sind in unserer Aufstellung in einem sehr ge-

ringen Prozentsatz von der Norm abweichende Befunde angeführt, die durch methodische Störungen bedingt sind.

So ist z.B. das Auftreten einer Hyperalbuminaemie, wie wir sie in 2 % unserer Fälle gefunden haben, umstritten (MEIERS, 1969). Unsere elektrophoretischen Befunde zeigten - in Übereinstimmung mit LEINBROCK (1953) - daß eine für ein bestimmtes Krankheitsbild streng typische Proteinkonstellation nicht besteht. Wohl aber kann festgestellt werden, daß für bestimmte Krankheitsphasen charakteristische Konstellationen der Serum-Proteine bestehen. So fanden wir bei akuten oder subakuten Dermatosen, unabhängig davon, ob sie endogen oder exogen entstanden waren, für diese Krankheitsphase typische Veränderungen der Serum-Proteine. In diesem Krankheitsstadium ist nach unseren Untersuchungen das Albumin mehr oder weniger stark vermindert (Hypalbuminaemien bis zu 40 rel.%). Daneben besteht eine leichte bis starke Erhöhung der α -Globuline bzw. des α_2 -Globulins (bis zu 20 rel.%); dem gegenüber findet sich das β -Globulin zumeist im Normbereich, manchmal leicht erhöht. In gleicher Weise ist auch das γ -Globulin zumeist unverändert. Beim Gesamteiweiß erhoben wir zumeist normale Befunde; vereinzelt finden sich geringe bis starke Verminderungen bis zu 4,8 g%.

Bei den chronisch-entzündlichen Dermatosen erhoben wir folgende Befunde:

Das Albumin ist zumeist gering bis mäßig vermindert (Hypalbuminaemie bis zu 41 rel.%). Charakteristisch ist die Veränderung der γ -Globulinfraktion; wir fanden zumeist eine Hypergammaglobulinaemie (Extremwerte bis zu 40 rel.%). Dabei können die β -Globuline normal, leicht oder mäßig stark erhöht sein. Die Alpha-1- bzw. Alpha-2-Globuline waren unverändert. Das Gesamteiweiß fand sich bei den chronischen Dermatosen zumeist im Normbereich. In Einzelfällen erhoben wir den Befund einer Hyperproteinaemie (bis zu 8,8 g%), die wiederum durch Hypergammaglobulinaemie bedingt war.

Tabelle 6:

	akute, subakute Dermatose	chronische Der- matose
Albumin	leicht oder mäßig erniedrigt, selten stark erniedrigt	leicht, mäßig oder stark erniedrigt
Alpha-1-Globulin bzw. Alpha-2-Glob.	mäßig bis sehr stark erhöht	meistens normal
β-Globulin	normal oder gering erhöht	leicht oder mäßig erhöht, selten stark erhöht
γ-Globulin	meistens normal oder gering erhöht	leicht, mäßig oder sehr stark erhöht
Ges.-Eiweiß	gering bis stark erniedrigt	normal, leicht oder stark erhöht

Schwierig ist die Korrelation unserer elektrophoretischen Befunde mit den dermatologischen Diagnosen, da die Veränderungen des Serum-Eiweißbildes teilweise durch begleitende internistische Erkrankungen mitverändert sind. Insbesondere Störungen im Magen-Darm-Trakt, der Resorption, der Leberfunktion und chronische Entzündungen, wie z.B. chronische Pyelonephritiden, können das Serum-Eiweißbild in starkem Maße beeinflussen.

Beim Zusammentreffen einer Dermatose mit internistischen Krankheiten dieser Art kann eine sichere Zuordnung der Veränderungen im Serum-Eiweißbild zur Dermatose nicht mehr erfolgen.

In einzelnen Fällen haben wir nach Durchführung der CAF-Elektrophorese und dem Auffinden von der Norm abweichenden Befunden zusätzliche Untersuchungen durchgeführt. Wie schon in früheren Kapiteln dargestellt, haben wir z.B. die Immunelektrophorese, die Immundiffusion, Bestimmung des Kryoglobulins und des Kryofibrinogens und in einzelnen Fällen die Ultrazentrifuge zu weiteren Identifizierungen der Veränderungen im Serum-Eiweißbild angewandt.

Es ist von Wichtigkeit, darauf hinzuweisen, daß die Immunelektrophorese eine qualitative Methode ist und nur mit Vorbehalt eine semiquantitative Aussage gestattet. Aus Stärke, Lage und Radius einer Praecipitationslinie kann eine Vermehrung bzw. Verminderung des betreffenden Proteins abgelesen werden, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß ein Überschuß an Antigen oder Antikörper die Stärke der Praecipitate ebenfalls beeinflussen kann (SCHEIDEGGER, 1955; HERRMANN, 1960).

Im nachfolgenden Kapitel werden diese Befunde im einzelnen dargestellt.

3.3.1. Besprechung der eigenen Untersuchungsergebnisse nach Krankheitsgruppen.

3.3.1.1. ABLAGERUNGSDERMATOSEN -----

Unter den hier vorgestellten Formen der Ablagerungskrankheiten der Haut seien die Hauterkrankungen durch Ablagerung von Eiweißprodukten herausgegriffen. In diese Gruppe lassen sich Amyloidosen, Hyalinosen, Mucinosen und das Sklerödem der Erwachsenen einordnen.

Allen Krankheitsbildern gemeinsam ist die Ablagerung von Eiweißprodukten in der Cutis.

2 Krankheitsbilder dieser Gruppe konnten wir speziell untersuchen:

a) Hyalinosis cutis et mucosae.

Das Krankheitsbild der Hyalinosis cutis et mucosae wurde erstmals 1924 von WIETHE beschrieben und 1932 von URBACH zusammengefaßt dargestellt. Seitdem sind in der Weltliteratur unseres Wissens 186 Fälle einer Hyalinosis cutis mitgeteilt worden. Es handelt sich dabei um eine seltene, rezessiv erbliche, familiär gehäuft auftretende Dermatose, bei der aus den Blutgefäßen ein eiweißhaltiger Stoff ins cutane Gewebe abgelagert wird. Dabei kommt es zu einer Hyalinisierung des Bindegewebes und sekundär zur Ablagerung von Lipoiden. Prädilektionsstellen für die makroskopisch sichtbaren Veränderungen sind das Gesicht, der Hals, der Nacken, die Achselhöhlen, die Ellenbogen, Hände und Finger; es treten weißlich derbe, teilweise keratotische, oft juckende Papeln auf. Auch die Schleimhaut der Lippen, des Rachens und der Zunge kann in Form von gelblich-weißen Verdickungen befallen sein und zu Makroglossie und Makrocheilie führen.

Die Dermatose beginnt zumeist im Jugendalter, in seltenen Fällen bereits im Kindesalter; auffälliges - manchmal erstes - Symptom ist eine heisere Stimme. Die Ablagerungserkrankung kann zusätzlich die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes befallen, parallel dazu werden intracraniale Verkalkungen, epileptiforme Anfälle und Schneidezahndefekte beobachtet.

Untersuchungen der Serum-Proteine bei dem Krankheitsbild der Hyalinosis cutis et mucosae wurden von einer Reihe Autoren beschrieben. Die dabei mitgeteilten Befunde variieren; ein Teil der Autoren hat ein normales Bild der Serum-Proteine gefunden, andere berichten über Hyper- und Dysproteinaemie mit einer Erhöhung der Globuline bei entsprechender Verminderung der Albumine.

Bei der Erhöhung der Globuline handelt es sich in erster Linie um eine Erhöhung der Alpha-2- und der γ -Globuline, in Einzelfällen wird auch gelegentlich über eine Erhöhung der β -Globuline berichtet (HOLTZ u. SCHULZE, 1950; BRAUN u. WEYHBRECHT, 1952; THEISSING u. SCHMIDT, 1954; WEYHBRECHT u. KORTING, 1954; HAENIG u. KRAEMER, 1955; LAYMON u. HILL, 1957; EBERHARTINGER, 1959; CROSFELD et al., 1965; RODERMUND, 1968). vertreten dabei die Ansicht, daß diese Veränderungen des Serum-Eiweißbildes eher eine Folge der Ablagerungsdermatose als ihre Ursache sind.

Wasserlabile Serum-Proteine, Paraproteine, Kryofibrinogen und Kryoglobulin wurden bei diesem Krankheitsbild nicht beschrieben. Wir selbst hatten Gelegenheit, bei einer Patientin und ihren 3 Enkelkindern eine Familienuntersuchung vornehmen zu können. Alle 4 Patienten hatten Erscheinungen im Sinne einer Hyalinosis cutis et mucosae URBACH-WIETHE mit Eiweißveränderungen. In einer speziellen Kasuistik wird diese Untersuchungsserie vorgestellt (s. Kapitel 3.3.1.14).

b) Die systematisierte Haut-Muskel-Paramyloidose mit IgG Plasmocytom.

Unter der Bezeichnung "Amyloidosen" werden Krankheitsbilder zusammengefaßt, die durch intercelluläre Ablagerungen von Amyloid in vorher nicht verändertem Gewebe bedingt sind. Die bisher üblichen Einteilungen nach der Verteilung des Amyloids im Körper in typische Amyloidosen und atypische Amyloidosen (Paramyloidosen), bzw. nach dem Vorhandensein oder Fehlen einer Grundkrankheit in sekundäre und primäre Amyloidosen sind unbefriedigend. Deswegen schlugen MISSMAHL (1964) und HELLER et al. (1964) aufgrund ihrer polarisations-optischen Untersuchungsergebnisse die Einteilung in eine perireticuläre und perikollagene Form vor. Bei den perireticulären Amyloidosen wird das Amyloid um das reticuläre Fasergewebe einschließlich der Membranae propriae abgelagert; zu dieser Gruppe gehören die typische bzw. sekundäre allgemeine Amyloidose, die im Gefolge chronischer, mit starken Gewebse nekrosen einhergehender Krankheiten (z.B. Tbc, Osteomyelitis) auftritt und jene hereditären Amyloidosen, die unter dem Bild einer Nephropathie verlaufen. Bei den perikollagenen Amyloidosen erfolgt die Ablagerung um die kollagenen Fasern; zu dieser Gruppe gehören jene hereditären Amyloidosen, die teils unter dem Bild einer Myocardiopathie, teils unter dem Bild einer Neuropathie verlaufen und die atypischen allgemeinen Amyloidosen oder systematisierten Paramyloidosen, die meistens als idiopathische Paramyloidosen oder als Paramyloidosen bei Paraproteinosen auftreten. Im Gegensatz zur allgemeinen perireticulären Amyloidose, bei der das Amyloid vorwiegend in parenchymatöse Organe (Leber, Milz, Nieren) abgelagert wird und die Haut so gut wie immer verschont bleibt, werden bei der systematisierten (perikollagenen) Paramyloidose vor allem Haut, Schleimhäute und Muskulatur befallen.

Die Pathogenese der 1932 erstmals von GOTTRON beschriebenen systematisierten Haut-Muskel-Paramyloidose ist noch nicht restlos geklärt. Die Krankheit befällt zumeist das höhere Lebensalter,

ist nicht rückbildungsfähig und führt langsam zum Tod.

Als Folge der Ablagerung des Paramyloids kommt es bei der systematisierten Haut-Muskel-Paramyloidose zu Hautblutungen, Papeln, subcutanen Knoten, cutanen Infiltraten und diffusen sklerodermieartigen Verhärtungen ausgedehnter Hautbezirke. In gleicher Weise werden auch die Schleimhäute befallen, wobei eine Makroglossie und häufig auch Schluckbeschwerden sowie Heiserkeit infolge diffuser Pharynx- und Larynx-Verhärtung auftreten. Von den inneren Organen werden am häufigsten der Herzmuskel, die Magen-Darm-Wand, seltener Leber und Niere befallen. An allgemeinen Symptomen finden sich körperliche Schwäche, schnelle Ermüdbarkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, daneben Durchfälle, Obstipation und eine digitalis-refraktäre Herzinsuffizienz.

Die systematisierte Paramyloidose der Haut ist häufig mit einem Plasmocytom oder einer kryptogenetischen Paraproteinaemie kombiniert (Lit. s. HERRMANN, 1968).

Der Autor berichtet, daß bei einer Auswertung von 100 Patienten mit Paramyloidose der Haut 54 ein Plasmocytom und 11 eine kryptogenetische Paraproteinaemie aufwiesen.

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit der Kombination Paramyloidose und Plasmocytom waren 60 - 70 % sog. Bence-Jones-Plasmocytome. Bei den Patienten mit Paramyloidose ist die Elektrophorese zumeist unauffällig, es kann aber auch eine Vermehrung der α - bzw. der β -Globuline bestehen bei gleichzeitiger entsprechender Verminderung der γ -Globuline. Charakteristisch ist das Auftreten der Bence-Jones-Proteine im Urin.

Wir hatten Gelegenheit, einen 64-jährigen Patienten mit Haut-Muskel-Paramyloidose und IgG-Plasmocytom eingehend zu untersuchen. In einer ausführlichen Kasuistik soll dieser Fall vorgestellt werden (s. Kapitel Nr. 3.3.1.14).

3.3.1.2. Akrodermatitis chronica atrophicans

(PICK, HERXHEIMER und HARTMANN).

Die Akrodermatitis chronica atrophicans ist eine Erkrankung, die sich klinisch in erster Linie als chronische Dermatose manifestiert. Es werden vorwiegend Frauen im 4. bis 6. Lebensjahrzehnt befallen. Die chronische Dermatose ist zumeist an den Extremitäten - bevorzugt an Hand- und Fußrücken, Ellenbogen und Knie - lokalisiert; sie beginnt mit einer entzündlichen, ödematösen Schwellung, aus der sich nach einiger Zeit eine Atrophie der Haut und des Unterhautfettgewebes entwickelt. Im Endzustand ist die Haut dünn, welk, haarlos und zigarettenpapierartig fältelbar. Es treten Teleangiektasien und Pigmentverschiebungen hinzu. Reporative Vorgänge innerhalb dieser Hautbezirke können an den Unterschenkeln zu flächenhaften Sklerosierungen führen. Innerhalb der atrophischen Hautbezirke, besonders über den Ellenbogen, entstehen manchmal cutan-subcutan gelegene fibroide Knoten, die Kalkeinlagerungen aufweisen können. Innerhalb der atrophischen Hautbezirke können sekundäre Effloreszenzen auftreten wie z.B. dysregulativ-mikrobielle Ekzeme, torpide Ulceration, Spindelzell-Carcinome.

Ätiologisch wird eine Infektion angenommen; eine Übertragung durch Zecken wird diskutiert (GERTLER, 1964). Neben den Hauterscheinungen finden sich BKS-Erhöhung, eine Vermehrung der Plasmazellen, der Lymphocyten und der Reticulumzellen im Sternalmark (KUHN, 1952; HAUSER, 1958), gelegentlich positive Paldida-Reaktion (GRÜNEBERG., 1952) sowie positive KBR auf Toxoplasmose (KUHN, 1952). Diese Symptome weisen darauf hin, das die Akrodermatitis chronica atrophicans den gesamten Organismus in Mitleidenschaft zieht und nicht nur auf das Hautorgan beschränkt ist.

In der Literatur finden sich einzelne Berichte über Serum-Eiweißbestimmungen bei der Akrodermatitis chronica atrophicans. Bei normalem bis leicht erhöhtem Gesamtprotein besteht eine leichte bis erhebliche Dysproteinaemie. Dabei sind die Albumine leicht bis mäßig stark erniedrigt und entsprechend findet sich eine Erhöhung der Gamma-Globuline. Alpha-2-Globulin ist normal, in einzelnen Fällen leicht erhöht (KUHN, 1952; WEBER, BRAUN-FALCO u. THAESSLER, 1952; RÖCKL und JAROSCHKA, 1953; LEINBROCK, 1957; HAUSER, 1958; BREHM, 1964, 1965).

Immunoelektrophoretisch findet sich häufig eine Erhöhung aller Einzelfraktionen der Immunglobuline, besonders stark ist die Erhöhung von IgM ausgeprägt. Gelegentlich treten eine Vermehrung des Alpha-2-Makro-Globulins und des Alpha-1-Seromucoids hinzu (HERRMANN, 1961; BREHM, 1964, 1965; KRAUS u. MATEJA, 1966).

Häufig wurden bei der Akrodermatitis chronica atrophicans Kryoglobuline und wasserlabile Serumproteine gefunden (BREHM, 1963; KRAUS et al., 1963, 1966; SCHÜZ, 1967; MEIERS, 1969). ORFANOS u. STEIGLEDER (1967) und MEIERS (1969) berichteten über das Auftreten der Akrodermatitis chronica atrophicans zusammen mit Morbus WALDENSTRÖM.

Eigene Befunde:

In unserem Untersuchungskollektiv finden sich 18 Patienten mit Akrodermatitis chronica atrophicans, bei denen wir eine CAF-Elektrophorese durchgeführt haben (s. Tab. 7). Bei etwa der Hälfte der Fälle fand sich eine leichte bis starke Hypalbuminaemie und eine Hypergamma globulinaemie. Das Gesamteiweiß, die Alpha- und β -Globuline waren im Normbereich.

Beim Vergleich des Kollektivs von 18 Fällen einer Akrodermatitis chronica atrophicans mit unserem Normal-Kollektiv fanden wir folgende Ergebnisse:

Hinsichtlich des Gesamt-Eiweißes, Alpha-1-, Alpha-2- und β -Globulins wurde keine signifikante Abweichung festgestellt. Während die Erhöhung der γ -Globuline ($p < 0,003$ und Verminderung ^{der} α_2 -Albumine ($p < 0,04$) signifikant waren.

Bei 8 dieser Patienten führten wir zusätzlich eine Immunelektrophoretische Untersuchung durch (s. Tab. 25). Dabei waren 6 mal das IgM vermehrt, 5 mal fand sich eine IgG-Vermehrung, 2 mal eine Vermehrung von IgA. Darüber hinaus stellten wir bei 3 Patienten eine Erhöhung des Alpha-2-Makroglobulins und in 3 Fällen eine Erhöhung des Alpha-1-Seromucoids fest. Kryoglobulin, Kryofibrinogen und wasserlabile Serumproteine konnten wir in keinem der 8 untersuchten Fälle auffinden.

Unsere Untersuchungen des Serum-Eiweißbildes bei Patienten mit Akrodermatitis chronica atrophicans stimmen im Auffinden von Dysproteinaemien mit Hypalbuminaemie und Hypergammaglobulinaemie, der Vermehrung der Immunglobuline - besonders von IgM und IgG - und der Zunahme von Alpha-1-Seromucoid sowie Alpha-2-Makroglobulin in einzelnen Fällen mit den Angaben in der Literatur überein.

Tabelle 7:

CAF-Elektrophorese bei Akrodermatitis chronica atrophicans.

Anzahl	Name	Geschlecht	Ges. EW g %	Relativ-Prozente				
				Alb.	Globuline			
					α_1	α_2	β	γ
1.	K.L.	M	8,0	61,0	2,5	4,5	11,0	21,0
2.	G.F.	F	7,8	68,0	3,5	5,3	8,0	15,2
3.	G.M.	F	6,6	67,0	3,5	5,3	10,0	15,2
4.	N.M.	F	7,7	63,0	3,5	5,5	10,0	18,0
5.	W.H.	F	6,9	66,0	3,0	5,5	9,0	15,0
6.	S.J.	F	7,0	62,0	3,5	5,5	7,5	21,5
7.	H.B.	F	6,2	60,0	5,0	9,5	11,0	14,5
8.	B.A.	M	6,8	61,0	3,0	6,0	9,0	21,0
9.	E.M.	F	7,4	62,0	3,0	5,0	10,0	20,0
10.	M.H.	M	7,6	70,0	2,0	6,0	9,0	13,0
11.	F.J.	M	7,7	70,0	2,0	6,0	9,0	13,0
12.	K.A.	F	6,1	60,0	3,0	8,0	11,0	18,0
13.	H.X.	M	6,3	66,0	4,0	5,0	8,0	17,0
14.	K.H.	M	7,1	65,0	3,0	5,0	10,0	17,0
15.	G.G.	F	7,1	66,0	3,0	5,0	6,0	20,0
16.	W.M.	F	8,3	55,0	2,5	5,0	8,0	29,0
17.	B.E.	F	7,9	51,0	2,8	8,0	12,0	26,0
18.	G.G.	F	7,1	66,0	3,0	5,0	6,0	20,0
MW			7,2	63,27	3,1	5,83	9,15	18,55
s			0,64	4,93	0,70	1,32	1,69	4,25
p			1,0	0,04	0,29	0,42	0,46	0,003

3.3.1.3. ARZNEIMITTELEXANTHEME

Arzneimittlexantheme sind nach BRAUN-FALCO (1969) Haut- und Schleimhautveränderungen, die als unerwünschte Nebenwirkungen nach Verabfolgung von Medikamenten in gebräuchlicher, normalerweise nicht toxischer Dosierung entstehen, wenn sie haematogen an die Haut herangetragen werden (z.B. nach peroraler, intravenöser, intramuskulärer, subcutaner Applikation). Die Dermatose bildet sich meist symmetrisch aus, Streckseiten der Extremitäten sind bevorzugt. Intensität und morphologisches Bild der Arzneimittlexantheme sind von Fall zu Fall sehr unterschiedlich ausgeprägt. Die durch die Antigen-Antikörperreaktion ausgelöste Schädigung greift primär am Gefäßsystem der Haut an, so daß zunächst eine "vasculäre Intoleranzreaktion" unter dem Bilde eines erythematösen Exanthems entsteht. In der weiteren Folge können die Erscheinungen skarlatiniform, morbiliform, bei stärkeren Gefäßschädigungen urticariell, schließlich haemorrhagisch, als Maximalvariante bullös sein, wobei die ausgebreitete bullöse Erscheinungsform mit einer Schocksymptomatik einhergehen kann. Arzneimittelnebenwirkungen können auch innere Organe in Mitleidenschaft ziehen, so bestehen häufig Fieber, Anaemie, Leuco- oder Thrombopenie, Albuminurie, in einzelnen Fällen Anurie, Hepatitis, Myocarditis oder asthmatische Zustände.

Der Pathomechanismus bei der Auslösung von Arzneimittlexanthemen ist noch nicht völlig geklärt; das Medikament wird als auslösender Faktor gesehen, manchmal in Kombination mit einem Infekt. Unter den Medikamenten, die dabei in Frage kommen, sind in erster Linie Barbiturate, Antipyretica (insbesondere Pyramidon[®], Irgapyrin[®]), Sulfonamide, Penicilline, Chinin, Gold, Quecksilberhaltige Präparate, eiweißhaltige Präparate (z.B. Insulin), Hydan- toin zu nennen; grundsätzlich sei jedoch bemerkt, daß diese Aufzählung keinesfalls vollständig ist und daß nahezu jedes Medikament in der Lage ist, ein Arzneimittlexanthem auszulösen.

Im Schrifttum finden sich zahlreiche Mitteilungen über Arzneimittellexantheme und Veränderungen des Serum-Eiweißbildes. Hervorgehoben wird eine starke Vermehrung der Alpha-Globuline insbesondere der Alpha-2-Globuline; demgegenüber sind Gesamt-Eiweiß, Beta- und Gamma-Globuline sowie das Albumin oft im Normbereich, manchmal vermehrt, manchmal vermindert - ein einheitliches Bild zeichnet sich nicht ab. Bei ausgedehnten, klinisch schweren Erscheinungsformen des Arzneimittellexanthems beobachtete man starke Hypalbuminaemien und entsprechend eine relative leichte Erhöhung der Gammaglobuline (LEINBROCK, 1957; MÖSLEIN, 1959; BREHM, 1964, 1965). Nach BREHM (1964, 1965) beruht die Vermehrung der Alpha-2-Globuline in erster Linie auf einer Zunahme des Alpha-2-Haptoglobins und des Coeruloplasmins. Gleichzeitig beobachtete er eine Verminderung des Transferrins.

MARGHESCU (1968) fand bei Arzneimittellexanthemen eine Erhöhung des β -1-C/A-Globulin. Bei den Immunglobulinen fand sich IgA im Normbereich, während IgG und IgM mengenmäßig je nach Morphologie des Exanthems unterschiedlich anzutreffen waren. Bei multiformen Arzneimittellexanthemen stand eine Erhöhung von IgG im Vordergrund, während bei haemorrhagischen Verlaufsformen eine Erniedrigung von IgG und IgM gefunden wurde (MARGHESCU, 1968).

BARANDUN et al. (1959) und HENNEMANN (1969) berichteten über das Auftreten von Arzneimittellexanthemen bei Patienten mit Antikörpermangelsyndrom.

MEIERS (1969) beobachtete, daß Patienten mit einer Paraproteinaemie überdurchschnittlich häufig zu Arzneimittellexanthemen neigen; er beobachtete bei 20 % seiner Patienten mit Paraproteinaemie das Vorkommen eines Arzneimittellexanthems.

Auch die Kombination von Kryofibrinogenaemie und Arzneimittellexanthem bzw. die Kombination wasserlabiler Serumproteine mit Arzneimittellexanthem wurden beschrieben (BREHM, 1964, 1965; MEIERS, 1969).

Eigene Befunde:

Wir untersuchten das Serum-Eiweißbild bei 25 Fällen von Arzneimittellexanthem. Klinisch variierte das Bild von diskreten Hauterscheinungen bis zu generalisiertem Befall des Integumentes im akuten Schub, wobei - besonders ausgeprägt in den letztgenannten Fällen - eine mäßig bis stark ausgeprägte Dysproteinaemie vorhanden war. Die Dysproteinaemie bestand in einer Erniedrigung der Albumine, in einer Erhöhung der Alpha-2-Globuline und in einer Erhöhung der Gamma-Globuline. Die Erniedrigung der Albumine erreichte im extremen Fall 38 bzw. 40 rel.%. Bei der Erhöhung der Alpha-2-Globuline wurde ein Extremwert von 20 rel.% gefunden. (s.Tab. 8).

Beim Vergleich der Mittelwerte der Befunde, die wir bei den Patienten mit Arzneimittellexanthem erhoben haben, mit den Mittelwerten unserer Kontrollgruppe, kamen wir zu folgenden Ergebnissen: Die Verminderung der Albumine von 65,4 rel.% bei der Kontrollgruppe auf 59,34 rel.% unseres Kollektivs der Arzneimittellexanthem-Patienten war signifikant ($p < 0,02$). In gleicher Weise konnten wir die Erhöhung der Alpha-2-Globuline sichern: Kontrollgruppe 5,9 rel.%, Patienten mit Arzneimittellexanthem 10,92 rel.% ($p < 0,006$). In den übrigen Fraktionen des Serum-Eiweißbildes ließ sich rechnerisch keine Abweichung vom Normalwert sichern.

10 Fälle mit Arzneimittellexanthem untersuchten wir zusätzlich mit der Immunelektrophorese. Dabei fanden wir in 5 Fällen eine Vermehrung des Haptoglobins, des Coeruloplasmins und des Alpha-2-Lipoproteins; 4 mal war β -1-C/A-Globulin erhöht. Bei der Aufschlüsselung der Immun-Globuline und der anschließenden Kontrolle mit Hilfe der quantitativen radialen Immundiffusion zeigte sich in 5 Fällen eine Erhöhung von IgA, in 3 Fällen eine Erhöhung von IgG und in 2 Fällen eine Erhöhung von IgM. Andererseits waren bei 2 Patienten IgA, bei einem Patienten IgG und bei 3 Patienten IgM vermindert (s.Tab.26). Als weitere Besonderheit fanden wir in unserem Kollektiv einen Fall von Agammaglobulinaemie. Dieser Fall soll später noch eingehend besprochen werden.

Kryofibrinogen, Kryoglobulin und wasserlabile Serumproteine sowie Paraproteine konnten wir bei keinem unserer Fälle mit Arzneimittelexanthem aufzeigen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß wir - in Übereinstimmung mit der Literatur - bei klinisch schweren Verlaufsformen von Arzneimittelexanthemen dysproteinaemische Serum-Eiweißbilder gefunden haben; dabei erhoben auch wir den Befund einer Hypalbuminaemie mit gleichzeitiger Vermehrung der Alpha-2-Globuline. Im Hinblick auf die Erhöhung des Alpha-2-Haptoglobins und des Coeruloplasmins stimmen unsere Befunde mit den Mitteilungen in der Literatur überein. Das Bild der Immunglobuline war in unseren Fällen wechselnd; auch beim Vergleich mit den in der Literatur aufgeteilten Befunden läßt sich keine sichere Tendenz aufzeigen. Im Gegensatz zu den Mitteilungen von MARGHESCU (1968) fanden wir jedoch in 5 unserer untersuchten 10 Fälle eine Erhöhung von IgA, während der zitierte Autor IgA immer im Normbereich gefunden hat.

Tabelle 8:

CAF-Elektrophorese bei Arzneimittalexanthem.

Anzahl	Name	Geschlecht	Ges. EW g %	Relativ-Prozente				
				Alb.	Globuline			
					α_1	α_2	β	γ
1.	L.J.	F	6,7	69,0	3,0	6,0	9,0	13,0
2.	S.S.	F	6,2	55,0	6,0	12,0	9,0	16,0
3.	G.M.	F	7,3	60,0	3,0	4,5	8,5	22,0
4.	G.B.	F	7,7	67,0	3,0	5,0	9,0	16,0
5.	B.H.	M	7,2	54,0	4,0	6,0	12,0	24,0
6.	R.B.	F	7,4	69,0	3,0	7,0	10,0	10,0
7.	G.K.	F	6,5	65,0	4,0	6,0	8,0	17,0
8.	V.K.	M	7,1	60,0	3,0	8,0	13,0	16,0
9.	T.H.	M	6,2	70,0	2,5	7,5	8,0	12,0
10.	D.K.	F	6,0	38,0	6,0	16,0	11,0	25,0
11.	B.E.	M	6,9	60,0	3,0	9,0	9,0	16,0
12.	T.K.	M	7,2	63,0	4,0	6,0	9,0	18,0
13.	B.A.	M	6,4	63,0	5,0	12,0	8,0	12,0
14.	V.E.	M	8,0	69,0	3,0	6,0	7,0	15,0
15.	B.M.	M	7,2	57,0	4,0	6,0	10,0	21,0
16.	K.K.	F	7,6	60,0	2,0	6,0	11,0	19,0
17.	B.P.	M	7,0	64,0	4,0	9,0	9,0	13,0
18.	K.A.	F	7,1	65,0	3,0	6,0	7,0	19,0
19.	S.F.	M	6,7	70,0	3,0	5,0	9,0	13,0
20.	S.J.	M	6,4	40,0	12,0	20,0	9,0	17,0
21.	B.E.	F	6,6	67,0	3,0	8,0	8,0	12,0
22.	L.E.	M	7,9	65,0	2,0	5,0	8,5	18,5
23.	J.F.	M	7,3	68,5	3,5	8,0	7,5	10,5
24.	K.E.	M	7,1	69,5	2,5	7,0	7,0	13,0
25.	G.A.	F	7,2	65,5	2,0	7,0	7,0	18,5
MW			6,99	59,34	3,66	7,92	8,94	16,36
s			0,53	14,83	2,12	3,63	1,55	4,04
P			0,06	0,02	0,12	0,006	0,06	0,09

3.3.1.4. Erythema exsudativum multiforme.

Das Erythema exsudativum multiforme ist eine akut bis subakut auftretende entzündliche Dermatose der Haut und/oder der Schleimhäute. Es kommt dabei zu erythematösen Flecken und Papeln, in deren zentrialem Bereich Blasen aufschießen. Dadurch nimmt die Einzeleffloreszenz Kokardenform an. Die Hauterscheinungen treten vorzugsweise im Bereich der distalen Extremitäten, im Gesicht und an den Schleimhäuten auf; die Maximalvarianze der Erkrankung wird als sog. STEVENS-JOHNSON-Syndrom bezeichnet. Die Dermatose wird gehäuft im Frühjahr und im Herbst beobachtet, ein Rezidivieren ist möglich. Manchmal schießen die Hauterscheinungen nach Unwohlsein, Gelenkschmerzen und Fieberschüben auf. Die Ursache des Erythema exsudativum multiforme ist nicht bekannt; diskutiert wird ein Zusammentreffen von Arzneimittelreaktion und Virusinfekt.

Nach dem Schrifttum kommt es bei Erythema exsudativum multiforme zu Veränderungen im Serum-Eiweißbild, die man - in Übereinstimmung mit dem klinischen Verlauf - als reaktive Dysproteinaemien bezeichnen kann. Diese Veränderungen im Serum-Eiweißbild beobachtet man bei den verschiedensten Formen akuter Entzündungen. Es kommt dabei zu einer erheblichen Hypalbuminaemie, zur Zunahme der Alpha-Globuline bei komplementärer Erhöhung der Gamma-Globuline. Die Beta-Globuline sind dabei normal, in Einzelfällen leicht erhöht (LEVER et al., 1951; RÖCKL u. JAROSCHKA, 1953; HAENSCH, 1954; LEINBROCK, 1957). In gleicher Weise berichtet BREHM (1964) über eine ausgeprägte Hypalbuminaemie bei Vermehrung der Alpha-2-Globuline bei seinen Patienten mit Erythema exsudativum multiforme. BREHM fand gleichzeitig eine Verminderung des Transferrins, eine Erhöhung des Alpha-2-Makroglobins, des Coeruloplasmins und des Haptoglobins.

Während MEIERS (1969) über das Auftreten von Kryofibrinogen bei Erythema exsudativum multiforme berichtet, finden sich im Schrifttum keine Mitteilungen über das Vorkommen von Kryoglobulin, wasserlabilen Serumproteinen oder Paraproteinen bei diesem Krankheitsbild.

Eigene Befunde:

Wir untersuchten 11 Fälle von Erythema exsudativum multiforme (s.Tab. 9). Dabei waren Alpha-1-Globulin und Alpha-2-Globulin leicht erhöht, die übrigen Fraktionen des Serum-Eiweißbildes waren in der CAF-Elektrophorese ohne deutliche Abweichungen (Erhöhung von Alpha-1-Globulin fand sich mit einer Signifikanz von $p < 0,009$; Erhöhung von Alpha-2-Globulin war mit $p < 0,04$ signifikant).

Bei 10 Patienten fertigten wir zusätzlich eine Immunelektrophorese an. In allen 10 Fällen war das Alpha-2-Haptoglobulin vermehrt, in 7 Fällen war das Alpha-2-Coeruloplasmin erhöht und in 7 Fällen bestand eine Vermehrung des β -1-C/A-Globulins, bei 5 Patienten eine Erhöhung von IgA, bei 3 eine Erhöhung von IgG; bei 3 Patienten war IgA erniedrigt. 4 mal war das Transferrin vermindert (s.Tab. 27).

Damit läßt sich also abschließend feststellen, daß wir in unseren Fällen - sowie im Schrifttum mitgeteilt - eine Erhöhung der Alpha-1- und der Alpha-2-Globuline aufzeigen können, beides Hinweise darauf, daß ein akutes Entzündungsgeschehen vorliegt. Unsere Immunelektrophoretischen Befunde mit der Erhöhung des Alpha-2-Haptoglobins und des Alpha-2-Coeruloplasmins sowie des β -1-C/A-Globulins bei auffälliger Verminderung des Transferrins stimmen ebenfalls mit denen in der Literatur aufgefundenen Hinweisen überein. Diese Befunde in der Immunelektrophorese finden sich ebenfalls bei akuten Entzündungsvorgängen.

Tabelle 9:

CAF-Elektrophorese bei Erythema exsudativum multiforme.

Anzahl	Name	Geschlecht	Ges.- EW g %	Relativ-Prozente				
				Alb.	Globuline			
					α_1	α_2	β	γ
1.	L.M.	F	6,6	69,0	4,0	7,5	9,5	11,0
2.	B.H.	M	7,6	67,5	2,5	5,0	9,0	16,0
3.	G.W.	M	6,9	71,0	2,5	6,0	7,5	13,0
4.	G.R.	F	7,8	46,0	5,5	13,0	10,5	25,0
5.	S.E.	M	7,7	49,0	5,5	14,0	12,0	19,5
6.	W.H.	M	7,9	70,0	3,5	8,0	9,0	9,5
7.	W.H.	M	7,5	62,0	4,5	7,5	9,0	16,0
8.	R.J.	F	7,4	67,0	3,0	7,0	9,0	14,0
9.	I.M.	F	6,4	65,0	3,0	7,0	7,0	18,0
10.	B.K.	M	7,1	67,0	5,0	8,0	9,0	11,0
11.	B.A.	M	6,5	63,0	6,0	13,0	8,0	10,0
MW			7,21	63,31	4,09	8,72	9,04	14,81
s			0,54	8,30	1,28	3,09	1,36	4,72
p			0,48	0,21	0,009	0,04	0,16	0,46

3.3.1.5. Vasculitis allergica cutis superficialis RUITER.

Die Vasculitis allergica cutis superficialis RUITER ist ein Krankheitsbild, das klinisch sehr vielgestaltig aussehen kann, zumeist jedoch mit einer Purpura einhergeht, die sich schließlich papulo-nekrotisch umwandelt. Ursächlich werden infektions-allergische und/oder medikamentenallergische Momente angeschuldigt. Pathologisch-anatomisch steht im Zentrum des Krankheitsgeschehens eine herdförmige Arteriolitis im Corium mit fibrinoider Verquellung und Nekrose der Wandung, sowie mit entzündlicher Begleitreaktion der Capillaren und Venolen. Frauen erkranken häufiger als Männer, das mittlere und höhere Lebensalter ist bevorzugt.

Die Hauterscheinungen sind zumeist symmetrisch angeordnet, die Herde sind häufig in der unteren Körperhälfte lokalisiert. Die hyperergische Gefäßreaktion kann neben den cutanen Gefäßen auch Gefäße anderer Organe, wie z.B. die der Nieren, der Gelenke, des Darmes befallen (HORNSTEIN u. HOFMANN, 1972).

In der uns zugängigen Literatur gibt es von dermatologischer Seite her keine größere Zusammenstellung über Veränderungen des Serum-Eiweißbildes bei Vasculitis allergica. RUITER u. OSWALD (1963) fanden bei 20 Patienten mit diesem Krankheitsbild eine ausgeprägte Dysproteinaemie.

Die Autoren berichten über eine leichte bis mäßige Erhöhung der Alpha-2-Globuline, eine Vermehrung des β -Globulins - die in der Mehrzahl der Fälle nachweisbar war - und eine Erhöhung der γ -Globuline. Demgegenüber war Alpha-1-Globulin normal. Die Albumine waren entsprechend den vorgenannten Veränderungen vermindert. Ähnliche Befunde fand KRESBACH (1969) bei seinen 40 Patienten mit Vasculitis allergica.

Diese Veränderungen des Serum-Eiweißbildes treten als Zeichen von akuten bis subakuten entzündlichen Verlaufsformen auf.

Über immunelektrophoretische Befunde bei Vasculitis allergica liegen nur einzelne, teilweise nicht das gesamte immunelektrophoretische Bild berücksichtigende Untersuchungen vor.

Angaben über Kryofibrinogen bei Vasculitis allergica finden sich bei einer Reihe von Autoren (RUITER u. OSWALD, 1963; KALDOR et al., 1965; HARVILLE et al., 1966; JABLONSKA et al., 1966; RAITH, 1966; MEIERS, 1969). Auch über das Vorkommen von Kryoglobulinen bei diesem Krankheitsbild liegen Angaben im Schrifttum vor (RUITER u. OSWALD, 1963; NICOLAU u. BADANOIU, 1964; SCHÜZ, 1967; MEIERS, 1969).

MEIERS (1969) beobachtete das Vorkommen einer Paraproteinaemie bei Vasculitis allergica.

Wasserlabile Serumproteine scheinen bei dem hier angehandelten Krankheitsbild nicht vorzukommen.

Eigene Befunde:

Wir untersuchten mit Hilfe der CAF-Elektrophorese 26 Patienten mit Vasculitis allergica. Die Ausprägung des Krankheitsbildes wechselte innerhalb dieses Kollektivs (s.Tab.10). Wir fanden dabei - das untersuchte Krankengut als ein ganzes Kollektiv betrachtet - bei normalem Gesamteiweiß eine Verminderung der Albumine (die Verminderung war signifikant, $p < 0,005$). Mit gleicher Signifikanz zeigte sich, daß Alpha-1-Globulin, Alpha-2-Globulin und das β -Globulin erhöht waren (Alpha-1-Globulin mit einer Signifikanz von $p < 0,009$; Alpha-2-Globulin: $p < 0,005$; β -Globuline: $p < 0,04$).

Auch die γ -Globulinfraktion war deutlich erhöht ($p < 0,001$).

Damit stimmen unsere Befunde weitgehend mit den von RUITER und OSWALD (1963), KRESBACH (1969) mitgeteilten Beobachtungen überein.

12 Fälle untersuchten wir zusätzlich mit Hilfe der Immunelektrophorese. Dabei ergab sich in 10 Fällen eine Verminderung des Albumins, eine Erhöhung des Alpha-2-Haptoglobins, in 8 Fällen eine Erhöhung des Alpha-2-Glykoproteins. In 6 Fällen war Alpha-2-Coeruloplasmin und in 6 Fällen Alpha-2-Makroglobulin vermehrt. Schließlich fand sich das β -1-C/A-Globulin in der Hälfte der Fälle erhöht. Bei der Aufschlüsselung der Immunglobuline zeigte sich in 7 Fällen eine Vermehrung von IgA, in 6 Fällen von IgG und in 2 Fällen von IgM. Daneben beobachteten wir in 4 von insgesamt 7 unserer untersuchten Fälle das Vorkommen von Kryofibrinogen.

Abschließend läßt sich feststellen, daß die von uns aufgefundenen Veränderungen der CAF-Elektrophorese und in der Immunelektrophorese, zusammen mit dem Auftreten von Kryofibrinogen, als Zeichen akuter bis subakuter Entzündungsvorgänge in Gefäße zu deuten sind. Bei der Interpretation dieser Befunde muß berücksichtigt werden, daß diese an der Haut ablaufenden cutan-vasculären Entzündungsvorgänge, zumeist parallel mit anderen Erkrankungen verlaufen (z.B. akute oder chronische Infekte, die als auslösendes Moment für die Vasculitis allergica in Frage kommen). Daher erscheint es schwierig, die hier aufgezeigten Befunde allein dem Krankheitsbild der Vasculitis allergica zuzuordnen.

Besondere Aufmerksamkeit galt dem Nachweis des β -1-C/A-Globulins, dem Hauptträger des aus 9 Fraktionen sich aufbauenden Komplement-Systems. Das β -1-C-Globulin (9,5 S) entspricht dem Komplement-Bestandteil C 3. Wenn eine Synthese-Störung ausgeschlossen worden ist, kann die Bestimmung dieser Fraktion zur Erfassung Komplement-verbrauchender, immunologischer Reaktionen herangezogen werden (MEIERS), im Rahmen der Vasculitis allergica, zur Erfassung von Reaktionsverläufen im Sinne des ARTHUS-Phänomens. In unseren 10 Immunelektro-

phoretisch untersuchten Fällen hatten wir eine Verminderung des β -1-C-Globulins in keinem Fall nachweisen können. Die Interpretation dieses Befundes ist nicht eindeutig. Es kann durchaus sein, daß bei dem lokalisierten Komplement-Verbrauch der relevante Zeitpunkt der Erfassung einer Komplement-Minderung in unseren Untersuchungen nicht mehr getroffen war, bzw. die Untersuchungen in der Phase eines "Rebound phenomenon" nach vorausgegangenem Komplement-Abfall mit nun überschießender Neubildung durchgeführt wurde. Andererseits wird eine Vermehrung des bestimmaren Serum-Komplement-Anteils auch bei anderen, nicht immun-bedingten Erkrankungen als Begleit-Phänomen angetroffen, worauf insbesondere FISCHER aufmerksam gemacht hat(1957).

Tabelle 10:

CAF-Elektrophorese bei Vasculitis allergica.

Anzahl	Name	Geschlecht	Ges.- EW g %	Relativ-Prozente				
				Alb.	Globuline			
					α_1	α_2	β	γ
1.	V.E.	M	7,4	65,0	3,0	5,0	10,0	17,0
2.	M.K.	F	6,7	51,5	3,5	9,5	11,0	25,0
3.	M.E.	M	7,9	54,5	3,5	11,2	15,2	15,6
4.	K.E.	F	7,2	56,0	3,5	8,2	13,8	18,5
5.	W.J.	M	8,1	48,0	4,0	7,5	14,5	26,0
6.	H.H.	F	7,5	61,0	3,0	6,0	8,0	-2,0
7.	H.H.	F	6,8	53,0	4,0	8,2	13,0	20,8
8.	G.P.	M	7,2	60,0	3,0	6,0	9,0	22,0
9.	S.M.	F	7,6	48,0	4,0	9,0	10,0	29,0
10.	G.A.	F	8,0	58,5	3,0	6,1	15,9	16,5
11.	E.R.	F	7,1	56,0	4,0	5,0	11,0	24,0
12.	S.K.	M	7,0	62,0	4,0	10,0	10,2	7,8
13.	E.J.	F	7,3	65,0	3,5	8,5	14,5	25,5
14.	G.A.	F	7,0	56,0	4,0	6,0	10,0	24,0
15.	P.J.	M	6,1	57,0	5,0	8,0	9,0	19,0
16.	E.E.	F	7,6	57,0	4,0	12,0	12,0	12,0
17.	K.K.	F	6,8	60,0	3,0	7,0	12,0	16,0
18.	B.G.	F	7,8	65,0	3,5	7,5	9,5	13,0
19.	G.J.	M	6,7	61,0	6,0	8,0	9,0	16,0
20.	S.H.	F	7,4	70,0	2,0	6,0	8,5	12,5
21.	P.H.	M	7,5	60,0	2,5	6,5	8,5	21,0
22.	D.O.	F	8,5	64,5	3,0	7,0	8,5	15,5
23.	H.H.	M	7,0	63,0	2,0	8,0	11,0	16,0
24.	B.J.	F	7,6	63,0	3,0	6,5	10,0	15,5
25.	K.P.	F	7,5	52,5	6,0	13,55	9,0	17,0
26.	G.H.	F	7,3	69,0	2,0	5,0	9,0	15,0
MW			7,33	58,75	3,54	7,73	10,85	18,51
s			0,51	5,70	1,01	2,15	2,31	5,06
p			0,14	0,0005	0,009	0,0005	0,04	0,001

3.3.1.6. Dermatitis herpetiformis DUHRING

Typisch für diese Dermatose ist die Polymorphie der Hautveränderungen mit einem erythematösen, urticariellen, schließlich bullösen, pruriginösen, papulösen oder ekzematid-artigen Stadium. Charakteristisch ist das herpetiforme Auftreten von Bläschen und Blasen, das Nebeneinanderbestehen frischer und älterer Effloreszenzen. Die Dermatose beginnt zumeist mit Brennen und starkem Juckreiz; Praedilektionsstellen sind proximales Drittel der Unterarme und Unterschenkelstreckseiten, der obere Schultergürtel, die Lendenregion, die Nates und auch das Capillitium. Im Blut- und Blasenserum sowie im Knochenmark findet sich eine Eosinophilie; bei den Patienten läßt sich häufig eine Jodempfindlichkeit nachweisen. Männer im 3. bis 4. Lebensjahrzehnt werden bevorzugt befallen. Ätiologie und Pathogenese der Dermatose sind unbekannt, wobei polyätiologische Faktoren diskutiert werden.

Entsprechend den Berichten in der Literatur bestehen keine ausgeprägten Veränderungen des Serum-Eiweißbildes bei Dermatitis herpetiformis DUHRING. Die geringgradige Dysproteinaemie besteht in einer leichten Vermehrung von Alpha-1-Globulin, in einer Vermehrung des Alpha-2-Globulins, während die β -Globuline zumeist normal, in einzelnen Fällen etwas erhöht angetroffen werden. Auch die γ -Globuline bewegen sich zumeist im Normbereich, in manchen Fällen sind sie leicht erhöht. In gleicher Weise finden sich nur selten Veränderungen der Albumine, die eventuell auftretende Hypalbuminaemie ist nur sehr gering (ROBERT, 1948; RÖCKL u. JAROSCHKA, 1953; HANESCH, 1954; LEINBROCK, 1957; MÖSLEIN, 1959).

Folgende Angaben über immunoelektrophoretische Untersuchungen und über die quantitative Aufschlüsselung der Immunglobuline sind in der Literatur aufzufinden: KJARTANSSON et al. (1966) berichteten über das Auftreten einer IgA-Vermehrung bei normalem IgM bei Dermatitis herpetiformis DUHRING. FRY et al. (1967) und MEYERSON u. STANGNONE

(1969) fanden eine Verminderung von IgM. Andererseits teilte FRASER et al. (1969) mit, daß bei Dermatitis herpetiformis DUHRING ein normales IgG, eine Erhöhung von IgA und eine Verminderung von IgM aufzufinden ist. Die Kombination von Dermatitis herpetiformis DUHRING und Kryoglobulinaemie wurde von NICOLAU u. BADANOIU mitgeteilt (1964).

Über ein Zusammentreffen des hier diskutierten Krankheitsbildes mit wasserlabilen Serum-Proteinen, Kryofibrinogen und Paraproteinen fanden sich keine Mitteilungen.

Eigene Befunde:

Wir untersuchten 18 Patienten mit Dermatitis herpetiformis DUHRING mit Hilfe der CAF-Elektrophorese (s.Tab. 10).

Zumeist fand sich ein normales Serum-Eiweißbild, nur in einzelnen Fällen bestand eine geringe Dysproteinaemie im Sinne einer Hypalbuminaemie, bei gleichzeitiger Vermehrung der α_1 -, α_2 - und γ -Globuline.

Bei Betrachtung des gesamten Kollektivs mit dieser Erkrankung war das Gesamteiweiß erniedrigt; wir ermittelten eine Signifikanz von $p < 0,0015$. Die Erhöhung der α_1 -Globuline war ebenfalls signifikant ($p < 0,001$).

7 Patienten mit Dermatitis herpetiformis DUHRING untersuchten wir immunoelektrophoretisch. Eine klare Tendenz läßt sich bei unseren Ergebnissen nicht aufzeigen. Im Gegensatz zu den in der Literatur aufgezeigten Fällen konnten wir keine quantitative Veränderung von IgM feststellen.

In Übereinstimmung mit der Literatur fanden wir also, daß bei Dermatitis herpetiformis DUHRING nur diskrete Serum-Eiweißveränderungen vorliegen, bzw. daß keine charakteristische Veränderung des Serum-Eiweißbildes aufzeigbar ist.

Tabelle 11:

CAF-Elektrophorese bei Dermatitis herpetiformis DUHRING.

Anzahl	Name	Geschlecht	Ges.- EW g %	Relativ-Prozente				
				Alb.	Globuline			
					α_1	α_2	β	γ
1.	E.J.	M	7,4	64,0	3,0	5,0	10,0	18,0
2.	E.M.	F	6,6	68,5	3,0	5,5	8,0	15,0
3.	N.M.	F	6,4	68,0	4,0	5,0	8,5	14,5
4.	D.M.	F	6,0	68,0	4,0	7,0	8,0	13,0
5.	E.F.	F	6,8	65,0	3,5	5,5	8,0	18,0
6.	T.M.	F	6,2	62,0	4,0	6,7	9,0	18,3
7.	A.A.	F	5,1	68,0	4,0	7,0	8,0	11,0
8.	H.K.	M	6,5	70,0	3,0	7,0	10,0	10,0
9.	F.L.	F	6,6	50,0	5,0	10,0	11,0	24,0
10.	B.A.	M	6,5	63,0	4,0	7,0	10,0	13,0
11.	P.L.	F	7,4	60,0	3,0	7,0	11,0	19,0
12.	H.F.	M	7,2	69,0	3,0	5,0	8,0	15,0
13.	H.H.	F	7,0	65,0	3,0	7,0	10,0	13,0
14.	S.F.	F	7,2	70,0	2,0	3,0	8,0	13,0
15.	K.M.	F	6,4	56,0	3,0	7,0	12,4	21,0
16.	K.H.	M	7,6	70,0	3,0	4,5	7,5	15,0
17.	M.K.	F	6,5	57,0	5,5	8,5	12,0	16,5
18.	R.H.	F	6,6	64,0	3,0	5,8	9,2	18,0
MW			6,66	64,0	3,53	6,41	9,36	15,85
s			0,59	5,59	0,83	1,40	1,50	3,57
p			0,0015	0,17	0,011	0,09	0,37	0,22

3.3.1.7. Pemphigus vulgaris

Beim Pemphigus vulgaris handelt es sich um eine primär blasenbildende, unbehandelt zum Tode führende Dermatoze, die auch an den Schleimhäuten auftritt.

Die Blasen, die im suprabasalen Bereich der Epidermis auftreten, sind makroskopisch schlaff, sind leicht zerstörbar und stehen auf unveränderter, gelegentlich auf erythematöser Haut. Praedilektionsstellen sind Lippen und Schleimhautbereiche. Zumeist beginnt die Dermatoze an einer umschriebenen Körperregion und breitet sich danach zunehmend über das Integument aus.

Häufig erfolgt die Eruption ohne Prodromi, der Verlauf ist schubweise, die Prognose trotz Therapie dubiös. Komplikationen des Pemphigus vulgaris sind Bronchopneumonien, Sepsis, Kachexie. Ätiologisch scheint der Pemphigus vulgaris als Autoaggressionskrankheit deutbar, da Antikörper gegen die epidermalen Desmosomen nachgewiesen werden können.

Im Gegensatz zu den bei der Dermatitis herpetiformis DUHRING aufgezeigten Befunden bestehen - bei Durchsicht der Literatur - schon zu Beginn beim Pemphigus vulgaris deutliche Zeichen einer Dysproteinaemie. Dabei sinkt das Albumin stark ab und es kommt zu einer parallelen Erhöhung der γ -Globuline. Beide α -Globuline sind stark erhöht, die β -Globulinfraktion ist normal bis leicht erhöht, die γ -Globuline sind stark vermehrt. Mit zunehmender Ausprägung des Krankheitsbildes und zunehmender Schwere des klinischen Verlaufes nimmt die Hypoproteinaemie stärkere Ausmaße an, die immer von einem starken Abfall der Albumine begleitet ist (LEVER, 1951; RÖCKL und JAROSCHKA, 1953; HAENSCH, 1954; LEINBROCK, 1957).

HAENSCH (1954) und LEINBROCK (1957 zeigten auf, daß die β - und γ -Globulinfraktion im Verlauf des Krankheitsbildes bis zum letalen Ende zunehmend ansteigen. Nach RÖCKL und JAROSCHKA (1953) deutet eine unveränderte Erhöhung der α_2 -Globuline, bzw. eine stetige Zunahme dieser Eiweißfraktion auf eine klinische Verschlechterung des Krankheitsbildes hin.

Die immunoelektrophoretischen Befunde und die Ergebnisse der radialen Immundiffusion beim Pemphigus vulgaris, die in der Literatur mitgeteilt sind, weichen stark voneinander ab, so daß kein einheitliches Bild besteht.

WALDORF und ROGENITINE (1966) fanden bei Patienten mit Pemphigus vulgaris eine Verminderung von IgG, IgA und IgM. BUZZONI (1968) berichtet dagegen ^{über} das Auftreten einer Verminderung dieser drei Fraktionen der Immunglobuline. LIM und FUSARO (1962, 1963), KJARTANSSON et al. (1966), GROB und INDERBITZEN (1967) sowie MARTINA (1968) teilten mit, daß bei dieser Dermatoze IgA vermehrt, IgM vermindert auftreten.

In der Zusammenschau der hier referierten Ergebnisse könnte man folgende Tendenzen aufzeigen:

Beim Pemphigus vulgaris ist IgM häufig erniedrigt, IgA zumeist erhöht, wogegen IgG ein wechselndes Bild ergibt.

Über das Vorkommen von Kryoglobulinen finden sich Mitteilungen bei KALDOR et al. (1965) und SCHÜZ (1967). Paraproteine, Kryofibrinogen und wasserlabile Serum-Proteine kommen unseres Wissens nicht in Kombination mit Pemphigus vulgaris vor.

Eigene Befunde:

In 22 Fällen mit Pemphigus vulgaris führten wir Untersuchungen mit Hilfe der CAF-Elektrophorese durch (s.Tab.). In den meisten der Fälle fand sich eine Hypoproteinaemie, eine Hypalbuminaemie

und eine Vermehrung von Alpha-1- und Alpha-2-Globulin. Die β -Globuline und das γ -Globulin waren nur in einzelnen Fällen vermehrt. Bei Betrachtung dieser 22 Fälle als Kollektiv war die Hypoproteinaemie - verglichen mit unseren Normalwerten - signifikant ($p < 0,004$), ebenso die Hypalbuminaemie ($p < 0,0005$). Bei der Vermehrung von α_1 - und α_2 -Globulinen ergab sich eine Signifikanz von: α_1 -Globulin: $p < 0,002$, α_2 -Globulin: $p < 0,002$. 10 Fälle wurden immunoelektrophoretisch untersucht. In 7 Fällen war das β -1-C/A-Globulin erhöht, in 5 Fällen das α_2 -Haptoglobin. IgA war sechsmal vermehrt, IgG zweimal vermehrt und in 4 Fällen vermindert. In der IgM-Fraktion ergab sich keine Abweichung von der Norm.

Paraproteine, Kryofibrinogen und wasserlabile Serum-Proteine konnten wir in keinem der untersuchten Fälle auffinden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß unsere Befunde der Hypoproteinaemie, der Hypalbuminaemie und der Erhöhung von α_1 - sowie α_2 -Globuline beim Pemphigus vulgaris mit den Berichten in der Literatur übereinstimmen.

Bei der Untersuchung der Immunglobuline zeichnete sich aufgrund der Literaturberichte eine Erhöhung von IgA ab. Diese konnten wir in unseren Untersuchungen bestätigen. Andererseits wurde in einzelnen Mitteilungen über eine Verminderung von IgM berichtet, wir dagegen haben in allen 10 untersuchten Fällen ein normales IgM gefunden.

Die Verhältnisse bei IgG waren in den Literaturmitteilungen unterschiedlich bewertet worden, auch wir haben eine Diskrepanz in unseren Befunden; in 2 Fällen war IgG erhöht, in 4 Fällen vermindert, in 4 anderen Fällen normal.

Während also die Konstellation der Serumproteine in der CAF-Elektrophorese das Bild einer akuten Entzündung und eines akuten Eiweißverlustes beim Pemphigus vulgaris zeigt, gibt es bei Betrachtung der Immunglobuline keine Konstellation, die für dieses Krankheitsbild typisch wäre bzw. die typisch für ein bestimmtes Verlaufsstadium wäre.

Tabelle 12:

CAF-Elektrophorese bei Pemphigus vulgaris.

Anzahl	Name	Geschlecht	Ges.- EW g %	Relativ-Prozente				
				Alb.	Globuline			
					α_1	α_2	β	δ
1.	W.M.	F	5,3	65,0	5,0	6,0	10,0	14,0
2.	F.J.	M	6,9	64,5	4,0	4,5	7,0	15,0
3.	S.A.	F	6,8	53,0	3,0	7,7	12,3	24,0
4.	S.M.	F	7,3	64,5	2,5	7,0	10,0	6,0
5.	N.M.	F	7,4	60,0	4,0	5,5	9,5	21,0
6.	Z.E.	F	6,2	68,0	4,0	7,0	9,5	11,5
7.	A.G.	F	7,2	59,2	2,5	4,5	12,5	21,5
8.	K.B.	F	7,4	62,0	3,0	8,5	11,5	15,0
9.	H.A.	F	5,8	58,0	2,0	3,0	7,0	20,0
10.	F.K.	M	7,7	63,0	3,0	8,0	10,0	14,0
11.	H.K.	M	6,5	70,0	3,0	7,0	10,0	10,0
12.	B.A.	M	7,1	63,0	4,0	7,0	10,0	13,0
13.	P.M.	M	7,1	64,0	5,0	6,0	9,0	16,0
14.	H.H.	F	6,8	68,0	4,0	7,0	7,0	14,0
15.	Z.F.	F	5,7	58,0	4,0	6,0	9,0	20,0
16.	S.T.	M	7,7	61,0	2,5	5,5	8,0	20,0
17.	J.K.	F	5,9	49,0	3,0	8,0	12,0	26,0
18.	S.F.	M	6,9	52,0	4,0	11,0	11,8	21,2
19.	B.H.	M	6,5	65,0	5,0	6,0	9,0	15,0
20.	G.B.	F	6,9	48,0	4,0	15,0	13,0	18,0
21.	S.G.	F	6,4	62,0	4,0	4,0	11,0	16,0
22.	L.T.	F	6,7	70,0	3,5	6,5	8,0	12,0
MN			6,8	61,2	3,4	6,4	9,8	16,6
S			0,61	5,0	0,84	1,77	1,81	4,91
P			0,004	0,0005	0,002	0,002	0,24	0,12

3.3.1.8. Malignes Melanom

Das maligne Melanom, die bösartigste Geschwulst der Pigmentzellen, entsteht auf der Haut, der Mund-, Genital- und Analschleimhaut, im Auge und der Pia mater entweder auf makroskopisch unverdächtigter Haut oder auf dem Boden eines Naevuszellnaevus, und besonders häufig im Bezirk einer Melanosis circumscripta praeblastomatosa.

Überzufällig häufig entsteht das maligne Melanom an den unteren Extremitäten, das weibliche Geschlecht scheint zu überwiegen. Obgleich dieser Tumor in jedem Lebensalter auftreten kann, werden Erwachsene jenseits des 30. Lebensjahres häufiger befallen. Durch die frühzeitige lymphogene und haematogene Metastasierung werden die regionalen Lymphknoten, von dort aus andere Organsysteme, betroffen, wodurch die Prognose dieses Krankheitsfalles bestimmt wird. Die Untersuchungen des Serum-Eiweißbildes mit Hilfe der Papier- und CAF-Elektrophorese bei Patienten mit malignem Melanom zeigen - bei Durchsicht der Literatur - anfangs normale Werte; erst in fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung bilden sich erhebliche Dysproteinaemien heraus. Das Ausmaß dieser Dysproteinaemien richtet sich nach der Schwere des Krankheitszustandes (WEBER et al., 1952; RÖCKL und JAROSCHKA, 1953; LEINBROCK und REINHARDS, 1957; BREHM, 1971).

BREHM (1964) stellte fest, daß sich die Konstellation der Serum-Proteine beim malignen Melanom mit und ohne Metastasierung unterscheidet. Bei Patienten mit Metastasierung fand der Autor hohe Werte für α_2 - und β -Globuline, besonders aber eine starke Vermehrung des Haptoglobins. Mit Hilfe der radialen Immundiffusion fand MARGHESCU (1968) bei Patienten mit malignem Melanom eine Erhöhung von IgA bei niedrigen IgM-Werten. Bemerkenswert ist die Feststellung, daß bei klinisch metastasenfreien Patienten IgG niedrig war, β -1-C/A-Globulin normal war. Dagegen zeigte sich, daß bei einer Metastasierung des malignen Melanoms IgG normale Werte erreichte,

β -1-C/A-Globulin erhöht war. BREHM (1971) berichtete über signifikante Unterschiede bei α_2 -, β -Globulinen, ferner bei IgG, IgA und α_1 -saurem-Glukoprotein, als er Patienten mit malignem Melanom mit Kontrollpersonen verglich. Darüber hinaus waren in dieser Untersuchungsreihe die BKS, α_1 -Globulin und α_1 -Antitrypsin auffällig verändert.

BREHM (1964/1965) fand bei malignem Melanom-Patienten mit wasserlabilem Serum-Protein. KORTING (1965) beschrieb die Kombination vom malignem Melanom und Antikörpermangelssyndrom.

Paraproteine, Kryofibrinogen und Kryoglobulin sind bei diesem Krankheitsbild - nach unserer Kenntnis der Literatur - nicht bekannt.

Eigene Befunde:

Wir untersuchten 60 Patienten, die an einem malignen Melanom erkrankt waren, mit Hilfe der CAF-Elektrophorese (s.Tab.13a).

Alle Untersuchungen wurden vor Einleitung der Therapie vorgenommen. Nur in einzelnen Fällen fand sich eine geringe Dysproteinaemie, die in einer Verminderung der Albumine, einer Vermehrung der α_1 - und der α_2 -Globuline bestand. Bei Betrachtung des gesamten Kollektivs der MM-Patienten ergibt allein der Durchschnitt der α_1 -Globulin-Vermehrung eine signifikante Erhöhung gegenüber der Kontrollgruppe ($p < 0,01$).

Bei 25 Patienten führten wir immunoelektrophoretische Untersuchungen durch. Diese Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchungsklinisch metastasenfrei. Bei Betrachtung der immunoelektrophoretischen Ergebnisse läßt sich eine einheitliche Tendenz nicht aufzeigen. Wir fanden bei 5 Patienten eine Vermehrung des α_2 -Haptoglobins, bei 5 Patienten eine Zunahme des α_2 -Coeruloplasmins und bei 5 Patienten ein erhöhtes β -1-C/A-Globulin. Bei nur 3 Patienten war IgA, bei 3 wei-

teren IgG und bei 3 Patienten IgM erhöht. In 4 Fällen war das Transferrin vermindert, in 2 Fällen das IgA; in 2 Fällen war IgG und bei 2 Patienten IgM erniedrigt. In einem der untersuchten Fälle waren alle Immunglobuline vermindert. Die von MARGHESCU (1968) aufgezeigte Konstellation der Serum-Eiweiße bei malignem Melanom ohne Metastasen (Vermehrung von IgA, Verminderung von IgM und IgG bei normalem β -1-C/ A-Globulin) konnten wir nur in 2 unserer 25 Fälle aufzeigen.

3 Patienten mit fortgeschrittener Metastasierung, die in dem Kollektiv der 60 mit der CAF-Elektrophorese untersuchten Patienten enthalten sind, haben wir mit Hilfe der radialen Immundiffusion auf quantitative Verschiebungen im Serum-Eiweißbild untersucht. Diese Untersuchung erfolgte bei einem Patienten über einen längeren Zeitraum (s.Tab.14b).

In diesen 3 Fällen fand sich eine ausgeprägte Dysproteinaemie, die sich als Hypalbuminaemie, als Vermehrung der α_1 -, der α_2 -Globuline bei normalem β -Globulin und normalem γ -Globulin darstellt.

Bei Betrachtung des Verlaufes zeigt sich, daß das Gesamteiweiß mit Fortschreiten der Erkrankung mehr und mehr absinkt; die gleiche Tendenz zeigt das Albumin. Bei den Alpha-1-Globulinen kommt es zu einer zunehmenden Erhöhung im Zuge der Verschlechterung des Krankheitsbildes. Demgegenüber scheint sich bei den Alpha-2-Globulinen nach einer anfänglichen zunehmenden Erhöhung ein Absinken zu manifestieren; diese zunächst ansteigende und im Finalstadium absteigende Tendenz ergibt sich zumindest bei 2 der hier untersuchten 3 Patienten. Bei den β -Globulinen ist das Bild uneinheitlich, 2 der hier untersuchten Patienten zeigen weitgehend normale Werte, bei einem Patienten scheint das β -Globulin mit zunehmenden Krankheitsverlauf anzusteigen. Auch bei den γ -Globulinen ist das Bild unserer 3 untersuchten Patienten nicht ganz einheitlich, bei allen 3 Patienten steigt aber

das γ -Globulin mit zunehmender Krankheitsdauer an, wobei es bei 2 Patienten übernormale Werte erreicht.

Die gleichen 3 Patienten ergaben bei der quantitativen Bestimmung der Immunglobuline mit Hilfe der radialen Immundiffusion im Endstadium ihrer Erkrankung ein wechselndes Bild (s.Tab.14b), wobei aber bei allen Patienten das β -1-C/A-Globulin erhöht war. Die von MARGHESCU (1968) angegebene Konstellation bei Patienten mit MM-Metastasen (IgA erhöht, IgG normal, IgM vermindert, β -1-C/A-Globulin erhöht) konnten wir nicht aufzeigen; lediglich die Erhöhung des β -1-C/A-Globulins zeigte sich in allen unseren untersuchten Fällen. Es erscheint durchaus verständlich, daß eine einheitliche Tendenz innerhalb dieser quantitativen Bestimmungen schwer aufzuzeigen ist, da das Ausmaß der Metastasierung von Fall zu Fall sehr stark variiert, da der Todeszeitpunkt entscheidend vom Ort der Metastasen abhängt.

Unsere Untersuchungen bestätigen, daß bei Patienten mit malignem Melanom keine für dieses Krankheitsbild typische Serum-Eiweißkonstellation aufgezeigt werden kann. Nur in fortgeschrittenen Fällen findet sich eine mit zunehmender Metastasierung stärker ausgeprägte Dysproteinaemie, die in einer Minderung des Gesamteiweißes, in einer Verminderung der Albumine bei Erhöhung der α_1 - und α_2 - und mit Einschränkung auch der β - und γ -Globuline besteht. Charakteristisch scheint zu sein, daß bei Patienten mit Metastasierung eine Erhöhung des β -1-C/A-Globulins vorliegt. In dieser Hinsicht befinden wir uns in Übereinstimmung mit der Literatur.

Tabelle 13 a:

CAF-Elektrophorese bei malignem Melanom.

Anzahl	Name	Alter	Geschlecht	Ges.- EW g %	Relativ-Prozente				
					Alb.	Globuline			
						α_1	α_2	β	γ
1.	O.J.	46	M	6,3	67,5	3,0	8,0	8,5	13,0
2.	St.J.	37	M	6,75	65,0	5,0	5,3	10,0	14,7
3.	F.W.	52	M	7,4	63,0	2,5	7,0	12,5	15,0
4.	P.M.	53	F	7,7	70,0	2,0	3,0	11,0	14,0
5.	K.B.	74	F	6,9	60,5	2,2	6,5	10,3	20,3
6.	K.A.	46	F	7,15	63,5	3,0	5,0	10,0	18,5
7.	K.K.	60	F	7,35	58,0	3,5	6,0	9,5	23,0
8.	E.G.	18	F	7,5	60,0	4,0	5,0	10,5	20,5
9.	B.F.	64	F	7,0	62,0	4,0	6,0	13,0	15,0
10.	Z.E.	68	F	7,5	65,7	4,3	5,0	11,0	14,0
11.	A.H.	45	M	6,5	62,0	3,5	6,0	9,5	19,0
12.	H.F.	62	M	7,2	63,0	4,0	6,0	9,0	18,0
13.	M.L.	16	F	6,7	66,0	3,0	6,0	9,0	16,0
14.	H.E.	63	M	7,6	65,5	3,0	7,5	10,0	14,0
15.	A.F.	21	M	6,9	66,0	2,5	5,0	9,5	17,0
16.	K.D.	78	M	7,0	58,0	3,5	5,0	10,5	22,0
17.	G.F.	64	M	7,2	65,5	3,0	5,0	10,0	16,5
18.	E.B.	38	F	7,2	63,5	3,0	5,0	10,0	18,5
19.	K.K.	57	F	7,0	68,0	3,5	6,0	9,0	13,5
20.	R.H.	47	F	7,3	63,0	4,0	6,0	10,0	17,0
21.	S.E.	60	F	7,2	68,0	2,2	4,8	8,0	17,0
22.	I.F.	46	F	7,4	67,0	2,5	4,5	8,5	17,4
23.	K.Z.	26	F	7,4	71,0	3,0	4,5	7,0	14,5
24.	G.W.	60	M	7,9	63,0	4,0	6,5	10,0	16,5
25.	B.H.	30	F	7,4	69,0	3,0	4,0	9,0	15,0
26.	W.K.	73	M	6,6	65,5	3,0	4,0	7,0	20,0
27.	A.F.	56	F	6,8	68,0	2,5	5,5	10,0	14,0
28.	D.G.	57	F	7,2	65,0	2,5	7,0	8,0	17,5
29.	K.A.	70	F	7,0	61,0	4,0	5,5	10,0	19,5
30.	M.W.	48	M	7,4	63,0	4,0	6,0	11,5	15,5

Tabelle 13 b:

CAF-Elektrophorese bei malignem Melanom.

Anzahl	Name	Alter	Geschle.	Ges.- EW g %	Relativ-Prozente				
					Alb.	Globuline			
						α_1	α_2	β	γ
31.	P.K.	68	F	7,7	68,0	3,0	6,5	10,5	12,0
32.	H.F.	50	F	6,6	63,0	3,5	10,5	11,5	11,5
33.	H.L.	49	F	7,2	71,0	3,0	5,5	8,5	12,0
34.	D.H.	43	F	6,6	65,0	4,0	9,0	10,0	12,0
35.	A.F.	58	M	7,2	70,5	2,0	7,0	8,5	12,0
36.	H.M.	29	M	7,5	70,0	2,5	6,0	10,0	11,5
37.	H.R.	50	F	7,5	69,0	3,5	6,0	9,0	12,5
38.	L.L.	58	M	7,9	70,0	3,5	6,5	9,0	11,0
39.	R.B.	56	F	7,0	66,0	4,0	7,0	9,0	14,0
40.	J.E.	46	M	6,9	71,5	2,5	4,5	8,0	13,5
41.	S.E.	35	M	7,7	64,0	4,5	6,5	9,0	16,0
42.	G.E.	37	M	6,9	69,0	3,5	6,0	9,0	12,5
43.	K.M.	66	F	7,2	69,0	3,5	7,5	8,5	10,5
44.	H.A.	66	M	7,7	67,0	2,5	5,0	9,0	16,5
45.	J.R.	50	F	7,0	68,0	3,0	6,5	8,0	14,5
46.	R.F.	35	F	7,9	66,0	3,5	6,5	9,5	12,5
47.	U.L.	30	M	7,0	58,0	4,5	7,5	11,0	19,0
48.	B.W.	75	F	7,4	65,0	3,0	4,0	8,0	20,0
49.	R.B.	41	F	7,6	70,0	3,0	5,0	8,0	14,0
50.	P.M.	50	M	7,0	71,0	4,0	6,0	10,0	9,0
51.	B.R.	57	F	7,0	71,0	3,0	5,0	10,0	11,0
52.	E.M.	45	M	6,5	63,0	4,0	7,0	11,0	15,0
53.	G.S.	58	F	7,5	69,0	2,5	5,5	7,0	16,0
54.	S.H.	66	M	6,2	66,0	2,0	4,0	8,0	20,0
55.	W.K.	41	M	6,5	71,0	3,0	5,0	8,0	13,0
56.	W.S.	27	M	6,5	65,0	4,0	6,0	9,0	16,0
57.	V.M.	30	M	8,0	69,0	3,5	4,5	7,0	16,5
58.	R.D.	27	M	6,3	52,0	7,0	14,5	11,5	13,0
59.	H.F.	61	F	7,2	57,0	4,0	10,0	12,5	13,0
60.	F.I.	46	F	7,1	64,0	2,0	5,0	10,0	19,0
MW				7,14	65,57	3,31	6,05	9,48	15,42
s				0,43	4,09	0,86	1,77	1,37	3,11
p				0,7025	0,488	0,011	0,27	0,46	0,23

Tabelle 14 a:

CAF-elektrophoretische Verlaufskontrollen bei 3 Patienten mit fortgeschrittenem metastasierendem malignem Melanom.

Fall	Name	Alter	Geschlecht	verstorben	Datum	Ges.- EW g %	Relativ-Prozente				
							Alb.	Globuline			
								α_1	α_2	β	γ
1.	H.F.	70	M		3.10.70	6,6	63,0	3,5	10,5	11,5	11,5
					8.03.71	7,1	51,0	5,0	19,0	12,0	13,0
					3.08.71	5,9	49,0	7,0	19,0	12,0	13,0
					1.11.71	6,6	44,0	8,0	20,0	14,0	12,0
					15.11.71	5,9	50,0	7,0	20,0	13,0	10,0
					30.11.71	5,8	49,0	7,0	18,0	14,0	11,0
					13.12.71	5,6	49,0	8,0	18,0	15,5	9,5
					3.01.72	6,3	46,0	7,0	17,0	11,0	17,0
					13.01.72	6,0	47,5	6,0	16,0	10,5	18,0
2.	R.D.	27	M		9.09.71	6,3	52,0	7,0	14,5	11,5	13,5
					7.10.71	5,7	46,0	7,0	19,0	12,0	14,0
					16.11.71	5,1	49,9	8,0	18,0	11,0	14,0
					19.11.71	4,8	48,0	8,0	17,0	10,0	15,0
					22.11.71	4,7	45,0	10,0	15,0	11,0	19,0
3.	O.J.	46	M		15.06.71	6,7	68,0	5,0	6,0	8,0	13,0
					8.10.71	6,1	65,0	4,0	10,0	7,0	14,0
					20.10.71	5,7	57,0	6,0	11,0	9,0	15,0

Tabelle 14 b:

Quantitative Immunglobulinbestimmung bei 3 Patienten mit fortgeschrittenem metastasierendem malignem Melanom.

Fall	Name	Alter	Geschlecht	verstorben	Datum	IgG	IgM	IgA	β -1-C/A-Globuline
1.	H.F.	70	M	ja	17.09.71	580 mg%	38 mg%	380 mg%	205 mg%
2.	R.D.	27	M	ja	7.10.71	1000 mg%	64 mg%	185 mg%	---
					16.10.71	772 mg%	70 mg%	126 mg%	---
					28.10.71	1000 mg%	38 mg%	105 mg%	280 mg%
					11.11.71	580 mg%	51 mg%	86 mg%	215 mg%
					16.11.71	880 mg%	46 mg%	60 mg%	230 mg%
3.	O.J.	46	M	ja	8.10.71	850 mg%	122 mg%	110 mg%	400 mg%

3.3.1.9. Porphyria cutanea tarda.

Bei diesem Krankheitsbild handelt es sich um eine aktinisch-traumatisch ausgelöste Lichtdermaotse, die vorwiegend Männer im 5. bis 6. Lebensjahrzehnt befällt. Entsprechend dem Lichtschaden bewegen sich diese Patienten viel im Freien, häufig besteht ein Leberparenchymschaden aufgrund langdauernden Alkoholgenußes.

Im Vordergrund des klinischen Bildes stehen Blasenbildung und leichte Verletzlichkeit der Haut. Ätiologisch liegt der Gruppe der Porphyria-Krankheiten eine angeborene oder erworbene Störung der Enzyme zugrunde, die an der Biosynthese der Porphyrine beteiligt sind.

Bei Durchsicht der Literatur findet man bei Porphyria cutanea tarda - entsprechend der Schwere des Leberparenchymschadens - eine mehr oder minder ausgeprägte Dysproteinaemie mit Hypalbuminaemie, eine Vermehrung der Alpha-2-Globuline und der γ -Globuline.

In einzelnen Fällen wurde eine Hyperproteinaemie, bedingt durch starke γ -Globulinvermehrung, beobachtet (MÖSLEIN, 1959; BREHM, 1964/65; MEIERS, 1969).

Immunelektrophoretisch fand BREHM (1964/65) bei diesem Krankheitsbild eine Hypalbuminaemie, eine Vermehrung des Alpha-2-Makroglobins, eine Vermehrung des Alpha-2-Coeruloplasmins, eine Erhöhung der Immunglobuline. Gleichzeitig war das Transferrin vermindert. MEIERS u. IPPEN (1968) beschreiben eine Porphyria cutanea tarda mit A-Haemopexinaemie zusammen mit Hypohaptoglobinaemie. Die beiden Autoren sind der Ansicht, daß die Verminderung dieser beiden Fraktionen, die im Organismus als Transportprotein fungieren, durch einen übermäßigen Verbrauch durch die erhöhten Porphyrin-Körper bedingt sind. KÁLDOR et al. (1964, 1965) und SCHÜZ (1967) beschreiben

das Auftreten von Kryoglobulinen bei Patienten mit Porphyria cutanea tarda. Wasserlabile Serum-Proteine bei diesem Krankheitsbild fand BREHM (1964/65). Paraproteine und Kryofibrinogen scheinen in Kombination mit der Porphyria cutanea tarda nicht vorzukommen.

Eigene Befunde:

Wir untersuchten mit Hilfe der CAF-Elektrophorese 13 Patienten mit Porphyria cutanea tarda (s.Tab. 15). In allen diesen 13 Fällen bestand ein Leberparenchymschaden, der durch Laboruntersuchungen bzw. im größten Teil der Fälle durch Leberbiopsie und nachfolgende histologische Untersuchung gesichert war. In 12 dieser Fälle bestand bei normalem Gesamteiweiß eine Hypalbuminaemie, eine Vermehrung von Alpha-1-, Alpha-2; β - und γ -Globulin.

Die Sicherung dieser Dysproteinaemie erfolgte im Vergleich mit unseren Normalwerten bei den einzelnen Fraktionen mit folgender Signifikanz: Hypalbuminaemie ($p < 0,002$), α_1 -Globulin-Vermehrung ($p < 0,007$), α_2 -Globulin-Vermehrung ($p < 0,002$), Hyper- β -Globulinaemie ($p < 0,03$), Hyper- γ -Globulinaemie ($p < 0,001$).

6 dieser 13 Fälle wurden zusätzlich immunoelektrophoretisch untersucht. Dabei fanden wir in 4 Fällen eine Vermehrung von IgA, in 3 Fällen von IgM und in einem Fall von IgG. In 5 dieser Fälle war das Albumin vermindert (s.Tab. 32).

Hinweise auf ein Fehlen bzw. eine Verminderung des Haemopexin und des Haptoglobins ergaben sich bei unseren Untersuchungen nicht. Auch das Auftreten von Kryofibrinogen, Kryoglobulin, Paraproteinen und wasserlabilen Serumproteinen bei Porphyria cutanea tarda können wir nicht aufzeigen.

Die Veränderungen in der CAF-Elektrophorese, die wir bei der Porphyria cutanea tarda gefunden haben, stimmen mit denen überein, die

in der Literatur berichtet sind. In unseren Fällen besteht jedoch zusätzlich eine Erhöhung der γ_2 -Globuline. Insgesamt muß aber betont darauf hingewiesen werden, daß diese Veränderungen der Serum-Proteine Ausdruck des bestehenden Leberparenchymschadens und - bei Auftreten frischer Hauterscheinungen - Hinweis für akute Entzündungsvorgänge sind.

Auch die Veränderungen der Immunglobuline - Erhöhung von IgA und IgM - zusammen mit einer Hypalbuminaemie wurden in der Literatur beschrieben und von uns bestätigt. Diese Befunde sind jedoch wiederum in erster Linie in Zusammenhang mit dem Leberparenchymschaden zu deuten.

Tabelle 15:

CAF-Elektrophorese bei Porphyria cutanea tarda.

Anzahl	Name	Geschlecht	Ges.- EW g %	Relativ-Prozente				
				Alb.	Globuline			
					α_1	α_2	β	γ
1.	Sch.H.	M	7,2	46,5	4,5	14,0	9,0	26,0
2.	Sch.O.	M	7,3	48,0	3,0	11,5	16,5	21,0
3.	B.R.	M	6,1	60,0	3,5	11,5	8,5	16,5
4.	T.F.	M	7,4	65,0	3,0	5,0	8,0	19,0
5.	D.E.	M	8,2	58,0	3,5	9,5	11,0	18,0
6.	R.K.	M	8,2	60,0	4,0	9,0	8,0	19,0
7.	R.G.	F	6,8	64,5	3,5	7,0	8,0	17,0
8.	F.K.	M	7,2	70,0	2,5	5,0	7,0	15,5
9.	G.J.	M	7,4	51,0	4,0	8,0	12,0	25,0
10.	H.E.	F	7,6	50,5	3,5	7,0	8,0	31,0
11.	L.M.	F	6,7	55,0	2,5	11,0	11,0	21,0
12.	G.R.	M	7,8	60,0	4,0	7,0	11,0	18,0
13.	W.M.	M	6,5	59,0	4,0	8,0	11,0	18,0
MW			7,26	57,5	3,5	8,73	9,92	20,38
S			0,62	7,02	0,61	2,69	2,55	4,44
P			0,4	0,002	0,007	0,003	0,03	0,001

3.3.1.10. AUTOIMMUNOPATHIEN.

a) Lupus erythematoses integumentalis

Beim Lupus erythematoses integumentalis handelt es sich um eine chronische entzündliche Dermatose, die das Integument, in Einzelfällen auch die Schleimhäute befällt; sie ist gekennzeichnet durch flächige Erytheme - in deren zentralem Bereich es mit zunehmender Erkrankungsdauer zur Atrophie kommt -, durch follikuläre Hyperkeratosen, Teleangiektasien und Hyperaesthesie. Die Krankheit tritt meistens im 3. Lebensjahrzehnt auf. Frauen werden etwas häufiger befallen als Männer. Die Ätiologie ist ^{un}geklärt; diskutiert wird eine Autoimmunopathie.

Die papier-elektrophoretisch nachweisbaren Veränderungen des Serum-Eiweißbildes beim Lupus erythematoses integumentalis sind zumeist sehr diskret; man findet eine relativ geringgradige Dysproteinaemie. Es kann dabei eine geringe Hypalbuminaemie, eine leichte Alpha-2-, β - und γ -Globulinerhöhung bestehen. Beim schubweisen Verlauf des Lupus erythematoses integumentalis treten bei akuten bzw. subakuten Exazerbationen schwere Dysproteinaemien auf; es kommt zu ausgeprägten Hypalbuminaemien, zu Hyper- γ -Globulinaemien und zur Vermehrung von Alpha-1- und Alpha-2-Globulin (LEVER, 1951; MÖSLEIN, 1959; PICKNER et al., 1959; HERRMANN, 1961; GERTLER et al., 1964; BREHM, 1964/65, MIESCHER et al., 1964; FRANKL, 1967; MEIERS, 1969). Selten besteht eine Hypo- γ -Globulinaemie (WEINSTOCK u. LEE, 1960).

Mehrere Autoren führten beim Lupus erythematoses integumentalis immunoelektrophoretische Untersuchungen durch (SELIGMANN u. HANAU, 1958; SELIGMANN, 1960; HERRMANN u. SCHULZ, 1961; BRATKOWSKA-SENIOW, 1962; JABLONSKA et al., 1963). Dabei fanden sie folgende Abweichungen im Serum-Eiweißbild: Eine Vermehrung von Alpha-2-Globulinen, IgA, IgM sowie in Einzelfällen eine Zunahme von IgG. Demgegenüber betonen JABLONSKA et al. (1969), daß als besonderes Kriterium des

Lupus erythematoses visceralis eine Verminderung der β -1-C/A-Globuline auftritt. Daneben bestehen Verminderung von Alpha-1-Globulin, der Albumine und Vermehrung der Alpha-2-Globuline. In gleichem Sinne weisen SELIGMANN u. HANAU (1958) sowie COLOMBANI (1959), MORSE et al. (1961), De KORC und De NUBELMANN (1968), und MAJERUS (1969) darauf hin, daß beim Lupus erythematoses visceralis sowie beim Lupus erythematoses integumentalis im akuten Schub eine Verminderung des β -1-C/A-Globulins auftritt.

Vereinzelt finden sich in der Literatur Mitteilungen über das Zusammentreffen von Lupus erythematoses integumentalis und Paraproteinaemien (SCHEURLEIN, 1963; MEIERS, 1963; DUGOIS, 1964). Dabei wird über das Auffinden von kryptogenetischen Paraproteinen berichtet, insbesondere über das Auffinden von IgG- und IgM-Paraprotein. In Einzelfällen wurde auch das Zusammentreffen von A-Gammaglobulinaemie, Kryoglobulinaemie und Kryofibrinogenaemie beschrieben (REISS, 1962; HARVILLE et al., 1966; MUSTAKALLIO et al., 1967; MEIERS, 1969).

Eigene Befunde:

In unserem eigenen Untersuchungskollektiv finden sich 17 Fälle von Lupus erythematoses integumentalis, bei denen eine CAF-Elektrophoretische Aufschlüsselung der Serumproteine vorgenommen wurde. Es handelt sich um 13 männliche und 4 weibliche Patienten.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe erhoben wir dabei folgende Befunde (Einzelheiten s.Tab. 16):

Eine signifikante Verminderung der Albumine ($p < 0,009$), eine signifikante Vermehrung der Alpha-2-Globuline ($p < 0,009$). In den übrigen Globulin-Fractionen ließ sich keine signifikante Abweichung sichern.

Bei 8 Patienten wurde zusätzlich eine Immunelektrophorese durchgeführt. Hierbei ergaben sich folgende Befunde (s.Tab.32):

In 6 Fällen fand sich eine Vermehrung von IgA, 5 Fälle eine Vermehrung von IgG, 3 Fälle eine Vermehrung von IgM, 3 Fälle eine Vermehrung von α_2 -Makroglobulin, 3 Fälle eine Vermehrung des Haptoglobins.

In 2 Fällen fanden wir im akuten Schub des Lupus erythematoses integumentalis eine Verminderung des β -1-C/A-Globulins. Andererseits fanden wir 2 Fälle eine Erhöhung des β -1-C/A-Globulins zu; diesem Zeitpunkt bestand kein frischer Schub im Krankheitsgeschehen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß unsere Befunde beim Lupus erythematoses integumentalis mit den in der Literatur mitgeteilten Veränderungen des Serum-Eiweißbildes übereinstimmen; insbesondere erweist sich auch in unseren Untersuchungen die Untersuchung des β -1-C/A-Globulins als wertvolles Kriterium zur Überprüfung der Akuität des Krankheitsverlaufes.

Tabelle 16:

CAF-Elektrophorese bei Lupus erythematoses integumentalis.

Anzahl	Name	Geschlecht	Ges. EW g %	Relativ-Prozente				
				Alb.	Globuline			
					α_1	α_2	β	γ
1.	B.Z.	M	6,8	62,0	4,0	6,0	11,0	17,0
2.	K.K.	M	6,7	60,0	4,0	7,0	11,5	17,5
3.	H.O.	M	7,7	60,0	4,0	7,0	9,8	19,2
4.	L.D.	M	7,5	69,0	3,5	8,5	8,5	12,5
5.	S.A.	F	6,9	58,5	3,5	8,5	10,0	19,5
6.	H.G.	M	8,0	56,0	3,0	3,0	9,0	15,0
7.	K.M.	F	6,6	60,0	4,5	11,5	10,0	14,0
8.	S.M.	F	7,0	63,0	4,0	11,5	10,0	12,0
9.	W.G.	M	7,4	70,0	4,0	6,0	7,0	13,0
10.	C.J.	M	7,7	64,0	3,0	6,0	9,0	15,0
11.	S.W.	M	7,2	70,0	2,0	5,0	8,0	15,0
12.	G.G.	M	7,1	61,0	3,0	8,0	8,0	18,0
13.	K.E.	M	7,1	69,5	2,5	6,5	7,0	13,0
14.	P.E.	F	7,1	62,0	4,0	5,0	9,0	16,0
15.	E.P.	M	8,6	62,0	3,0	7,0	13,0	15,0
16.	H.J.	M	7,4	52,0	3,0	10,0	11,0	23,0
17.	B.J.	M	7,8	51,0	2,0	10,0	11,0	25,0
MW			7,32	61,76	3,35	7,44	9,57	16,45
s			0,51	5,69	0,74	2,33	1,62	3,62
p			0,21	0,009	0,49	0,009	0,44	0,08

b) Dermatomyositis

Die Dermatomyositis ist eine seltene Allgemeinkrankheit, bei der es zu einer unterschiedlich ausgeprägten Polymyositis und in 80 % der Fälle zu begleitenden Hauterscheinungen kommt. Die Erkrankung befällt beide Geschlechter in gleicher Häufigkeit, sie tritt sowohl im Kindesalter als auch im fortgeschrittenen Lebensalter auf. Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt 1 1/2 bis 2 Jahre; die Gesamt-Letalität liegt bei etwa 66 % (WEIDNER u. HORNSTEIN, 1971). Nosologisch wird die Dermatomyositis den sog. "Autoaggressionskrankheiten" zugerechnet. Bemerkenswert ist, wie SCHUERMANN (1950) erstmalig beschrieb, daß bei der Dermatomyositis eine überzufällige Häufung von malignen Tumoren gefunden wird.

Die Dermatomyositis beginnt entweder akut mit Allgemeinsymptomen wie Tachykardie, Gewichtsverlust, körperliche Schwäche oder durch eine sich über lange Zeit hinziehende uncharakteristische Symptomatik. Auffällig und charakteristisch sind die Hautveränderungen: Es kommt zu weinrot-violetten Verfärbungen und Schwellungen im Bereich der Orbitalgegend, im ödematös aufgetriebenen Gesicht finden sich fleckförmige Erytheme, Teleangiektasien. Gleichartige Hautveränderungen treten im Bereich der oberen Schulterregion auf. Im fortgeschrittenen, chronischen Stadium werden die Veränderungen zunehmend "poikilodermisch" bzw. , es treten u.a. fleckförmige Hyper- und Depigmentierungen und umschriebene Atrophien auf.

Papierelektrophoretisch wurden bei der Dermatomyositis folgende Veränderungen des Serum-Eiweißbildes gefunden: Gering bis stark ausgeprägte Hypalbuminaemie, normal bis sehr stark erhöhte Werte der Alpha-1-, Alpha-2- und γ -Globuline; demgemäß waren die β -Globuline subnormal oder leicht erhöht. In zahlreichen Fällen fand sich darüberhinaus eine leichte bis stark ausgeprägte Hypoproteinäemie (THEISMANN, 1950; WALKER u. BENDETT, 1950; LEVER et al., 1951; RÖCKL u. JAROSCHKA, 1953; LEINBROCK, 1957; MÖSLEIN, 1959; STACHOW u. JABLONSKA, 1965).

Immunelektrophoretisch fanden sich bei der Dermatomyositis Erhöhungen von IgG und im besonderen Maße von IgM, zusätzlich eine Vermehrung von Alpha-1-Antitrypsin (HERRMANN u. SCHULZ, 1961; LEVY u. ZIMMER, 1963; RUDKOWSKI, 1963).

STACHOW u. JABLONSKA (1965) wiesen darauf hin, daß Immunelektrophoretische Unterschiede zwischen einer Dermatomyositis mit Tumornachweis und einer Dermatomyositis ohne Tumor - die ^{sie}falls "idiopathische Dermatomyositis" genannt haben - bestehen können. Bei der Dermatomyositis ohne Tumornachweis besteht nur manchmal eine Erhöhung der Alpha-1-Lipoproteine, bei Dermatomyositis mit Tumornachweis findet sich eine Erhöhung jedoch ständig. Demgegenüber sind Alpha-2-Lipoproteide in beiden Fällen erhöht. Bei Dermatomyositis mit visceralen Tumoren findet sich nie eine Erhöhung von IgA und IgM.

Darüber hinaus wurden Fälle mit Dermatomyositis und A-Gammaglobulinämie (JANEWAY et al., 1956) von IgM-Paraproteinaemie bei Dermatomyositis (MEIERS, 1969), von Dermatomyositis mit Kryoglobulinaemie bzw. mit Kryofibrinogenaemie (BIRO et al., 1965; KÄLDOR et al., 1965; HUSZ et al., 1970) beschrieben. BECK berichtete 1968 von einem Fall mit Dermatomyositis und Plasmocytom.

Eigene Befunde:

Wir untersuchten 7 Fälle von Dermatomyositis mit Hilfe der CAF-Elektrophorese und erhoben folgende Befunde (s.Tab.16):

In 6 der 7 Fälle bestanden eine mäßig bis stark ausgeprägte Hypoproteinaemie und Dysproteinaemie (s.Tab.17).

Beim Vergleich des Kollektivs von Dermatomyositis-Patienten mit unserem Normal-Kollektiv fanden wir folgende Ergebnisse: Eine signifikante Verminderung des Gesamteiweißes ($p < 0,0005$) und der Albumine ($p < 0,002$), eine signifikante Erhöhung der γ -Globuline ($p < 0,0005$), des α_1 -Globulins ($p < 0,009$), des α_2 -Globulins ($p < 0,04$).

Beim β -Globulin ließ sich keine signifikante Abweichung aufzeigen.

4 Patienten wurden immunoelektrophoretisch untersucht; bei allen 4 Patienten wurde ein Tumor nachgewiesen. In allen 4 Fällen fanden wir eine Vermehrung von IgA und IgG; demgegenüber war IgM nur bei 2 Patienten erhöht. In 3 Fällen war das α_2 -Haptoglobin vermehrt, in 3 Fällen das α_1 -Seromucoid und in 2 Fällen β -1-C/A-Globulin, in 1 Fall war das α_1 -Lipoproteid vermehrt, (s.Tab.33).

Zusammenfassend können wir feststellen, daß unsere Befunde in der CAF-Elektrophorese bei der Dermatomyositis mit der Literatur übereinstimmen; auch wir fanden eine Hypoproteinaemie, eine Hypalbuminaemie und eine Erhöhung der Gamma-Globuline.

In der Immunelektrophorese fanden wir jedoch - im Gegensatz zu STACHOW und JABLONSKA (1965) - bei Dermatomyositis mit gesichertem Tumornachweis eine Erhöhung von IgA und IgG in allen 4 Fällen; in 2 Fällen war IgM auch vermehrt. α_1 -Lipoproteid war nur bei 1 Patient leicht vermehrt.

Tabelle 17:

CAF-Elektrophorese bei Dermatomyositis.

Anzahl	Name	Geschlecht	Ges.- EW g %	Relativ-Prozente				
				Alb.	Globuline			
					α_1	α_2	β	γ
1.	B.L.	F	5,9	52,0	5,0	10,0	8,0	25,0
2.	M.S.	M	6,2	49,0	5,0	8,0	10,0	28,0
3.	S.M.	F	6,7	56,0	5,0	12,0	11,0	16,0
4.	H.E.	F	6,1	54,0	4,5	10,0	8,5	23,0
5.	R.G.	M	7,0	45,0	5,0	11,0	10,0	29,0
6.	L.G.	M	6,7	55,0	3,7	7,3	10,0	24,0
7.	S.V.	F	7,3	68,0	2,0	5,0	6,0	17,0
MW			6,55	54,14	4,31	9,04	9,07	23,14
s			0,50	7,19	1,12	2,41	1,69	5,01
p			0,0005	0,002	0,009	0,004	0,27	0,0005

c) Progressive Sklerodermie

Die progressive Sklerodermie - auch als systemische Sklerose bezeichnet - ist eine seltene Systemerkrankung des gefäßführenden Bindegewebes, die zumeist Frauen im mittleren Lebensalter befällt. Die Hautveränderungen bestehen in Fibrose, Starre und Verdickung der Haut und des Unterhautzellgewebes; daneben entwickeln sich gleichartige fibrotische Erscheinungen an den inneren Organen, insbesondere am Verdauungstrakt, an den Lungen, am Herzen und an den Nieren. Die Erkrankung läuft zumeist in wenigen Jahren (3 - 7 Jahre) tödlich (KEINING und BRAUN-FALCO, 1969).

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben über elektrophoretische Befunde bei der progressiven Sklerodermie in Abhängigkeit vom klinischen Bild. Nach LEVER et al. (1951), RÖCKL und JAROSCHKA (1953) war die Dysproteinaemie umso stärker ausgeprägt, je diffuser die Sklerodermie entwickelt war, d.h. umso stärker, je größer die Anzahl der vorkommenden Einzelherde war. Sie fanden häufig bei der progressiven Sklerodermie unterschiedlich stark ausgeprägte Hypalbuminaemie, eine Vermehrung der α_1 - und der α_2 -Globuline sowie eine Hyper- γ -Globulinaemie; teilweise bestand aber auch eine Hypoproteinaemie, in anderen Fällen wieder eine Hyperproteinaemie (WALKER und BENDIT, 1950; LEVER et al., 1951; RÖCKL und JAROSCHKA, 1953; LEINBROCK, 1957; MÖSLEIN, 1959; BREHM 1964, 1965; STACHOW und JABLONSKA, 1965; MEIERS, 1969).

Immunoelektrophoretische Befunde bei progressiver Sklerodermie finden sich in der Literatur nur vereinzelt. HERRMANN et al. (1961) fanden bei progressiver Sklerodermie eine geringe Vermehrung von IgG und IgA in einzelnen Fällen. BRATKOWSKA und SENIOW (1962) berichteten von 3 Fällen diffuser Sklerodermie mit Verminderung der Albumine, Vermehrung des α_1 -Seromucoids, der α_1 -Glykoproteine, der α_2 -Makroglobuline und des Haptoglobins sowie von β -1-C/A-Globulin, IgA, IgM, IgG; sie fanden zusätzlich das Fehlen von β -1-C/A-Globulin. STACHOW

und JABLONSKA (1965) stellten fest, daß in ihrem Kollektiv von progressiver Sklerodermie eine Zunahme des α_1 -Seromucoids, der Immunglobuline und eine Verminderung von β -1-C/A-Globulin bestehen.

Daneben finden sich Mitteilungen über Fälle von progressiver Sklerodermie mit A- γ -Globulinaemie, mit Kryofibrinogenaemie, mit Kryoglobulinaemie, mit wasserlabilen Serumproteinen (BREHM, 1964/1965; BIRO et al., 1965; KÄLDOR et al., 1965; MEIERS, 1969). Paraproteine scheinen bei progressiver Sklerodermie - bei Durchsicht der Literatur - nicht vorzukommen.

Eigene Befunde:

Wir untersuchten 6 Fälle von progressiver Sklerodermie (6 weibliche Patienten) mit Hilfe der CAF-Elektrophorese und erhoben dabei folgende Befunde (s.Tab. 18):

Die Albumine waren teilweise leicht erniedrigt, zumeist jedoch im Normbereich. Auch die übrigen Befunde des Serum-Eiweißbildes waren diskret, die Abweichungen von der Norm nicht signifikant.

6 Patientinnen wurden immunoelektrophoretisch weiter untersucht. In 5 Fällen fand sich eine deutliche Erhöhung von IgM, während demgegenüber die übrigen Immunglobuline unauffällig waren. In 4 Fällen bestand eine Erhöhung der α_2 -Globuline, bzw. des α_2 -Haptoglobins, in 3 Fällen war das α_2 -Makroglobulin erhöht.

Bei 2 unserer 6 Patientinnen war das β -1-C/A-Globulin erhöht (s.Tab.34).

In Übereinstimmung mit der Literatur fanden wir also in unseren CAF-Elektrophoresen bei progressiver Sklerodermie nur Normalbefunde oder diskrete Formen von Dysproteinaemien; ein spezifisches

Spektrum der Serumproteine konnte nicht gefunden werden. Immunelektrophoretisch zeigte sich bei den meisten von uns untersuchten Fällen eine Erhöhung des IgM, während in der Literatur zumeist Vermehrungen von IgA und IgG angeführt sind. Das α_2 -Makroglobulin und das α_2 -Haptoglobin waren bei uns - in Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur - vermehrt. Differenzen traten beim β -1-C/A-Globulin auf; in der Literatur wird berichtet, daß bei progressiver Sklerodermie dieses Serumprotein fehlt oder vermindert ist, wir fanden es in zwei Fällen vermehrt, in 4 Fällen im Normbereich.

Tabelle 18:

CAF-Elektrophorese bei progressiver Sklerodermie.

Anzahl	Name	Geschlecht	Ges. EW g %	Relativ-Prozente				
				Alb.	Globuline			
					α_1	α_2	β	γ
1.	S.T.	F	7,1	63,0	4,0	9,0	8,0	16,0
2.	H.T.	F	7,0	69,0	2,5	6,5	7,0	13,0
3.	G.W.	F	7,0	65,0	2,5	6,5	7,5	12,5
4.	W.G.	F	7,9	53,5	2,0	4,0	11,5	20,0
5.	S.E.	F	7,2	59,0	2,7	5,3	9,0	26,0
6.	S.T.	F	8,5	64,5	2,0	6,0	5,0	21,0
MW			7,45	62,33	2,61	6,21	8,00	18,08
S			0,61	5,40	0,73	1,65	2,16	5,21
P			0,19	0,12	0,14	0,33	0,07	0,11

3.3.1.11. Sarkoidose der Haut (BESNIER-BOECK-SCHAUMANNsche Krankheit)

Die Sarkoidose ist eine chronische Systemerkrankung unbekannter Ätiologie und Pathogenese, die histologisch durch epitheloid-zellige Granulome gekennzeichnet ist. Sie befällt fast alle Organe des Körpers, wobei die Symptomatologie vom Ausmaß und vom Ort der Affektion abhängt. Eine Mitbeteiligung des Hautorganes kommt in etwa 50 % der Fälle von Sarkoidose vor, wobei besonders das Gesicht (Nase, Wangen, Stirn und Ohrläppchen) und die Streckseiten der Arme betroffen sind.

Dermatologischerseits läßt sich eine kleinknotig-disseminierte Form von einer großknotigen, flächenhaft-infiltrierenden und einer tiefliegenden großflächig-infiltrierenden Erscheinungsform unterscheiden.

Berichte über Serum-Eiweißkonstellationen bei Sarkoidose stammen in erster Linie aus dem Bereich der Inneren Medizin. So berichten WUHRMANN u. MÄRKI (1963), daß in akuter Phase der Sarkoidose eine α -Globulinvermehrung, insbesondere eine Zunahme von α_2 -Globulin zu verzeichnen ist. In einem Teil der Fälle ist zusätzlich das Gesamteiweiß vermehrt. Daneben bildet sich eine Zunahme der γ -Globuline bei Vermehrung der Albumine heraus, es kommt zur Hyperproteinämie und Hyper- γ -Globulinaemie. Die Autoren betonen weiterhin, daß eine Parallelität zwischen der γ -Globulinvermehrung und der klinischen Aktivität des Krankheitsbildes zu bestehen scheint. Gleichzeitige Erhöhung der α_2 -Globuline und Zunahme der γ -Globuline im Sinne einer Dysproteinaemie wurden von zahlreichen anderen Autoren beobachtet (LEVER et al., 1951; CAMPBELL, 1954; RÖCKL u. JAROSCHKA, 1954; LEINBROCK, 1957; FERGUSON u. PARIS, 1958; MÖSLEIN, 1959; FRÖHLICH, 1962; CUMMINGS, 1962; MAYOCK et al., 1963). OSSERMAN u. LAWLOR (1961) und TURIAF et al. (1968) fanden, daß bei Sarkoidose-Patienten alle 3 Immunglobulinfraktionen vermehrt waren, besonders die Vermehrung des IgM war augenfällig; sie betonen weiterhin, daß eine IgA-Zunahme besonders zu Beginn der Krankheitserscheinungen ausgeprägt ist.

BRONSKY u. DUNN (1965) beschrieben einen Fall von Sarkoidose mit Verminderung von IgG bei Fehlen von IgA und IgM.

Kryptogenetische Paraproteinaemien bei Sarkoidose fanden HERRMANN (1960) und STEINACKER (1964). Während über das Vorkommen von wasser-labilen Serum-Proteinen und von Kryofibrinogen in Kombination mit Sarkoidose in der Literatur nicht berichtet wurde, wurde die Konstellation-Sarkoidose mit Kryoglobulin in einzelnen Fällen aufgezeigt (BJÖRNESJO u. SODERSTRÖM, 1959; SCHÜZ, 1967).

Eigene Befunde:

Wir selbst untersuchten 6 Fälle von Sarkoidose mit Hilfe der CAF-Elektrophorese, wobei 5 dieser Fälle nur cutane Erscheinungen aufwiesen, eine Mitbeteiligung anderer Organsysteme konnte trotz gründlicher Durchuntersuchung nicht nachgewiesen werden. Bei der Betrachtung dieser Fälle als einheitliches Kollektiv ergibt sich eine weitgehend normale Konstellation der Serum-Eiweiße (s.Tab.19). Auffällig ist allein eine Erhöhung der α_2 -Globuline bei normalem Gesamteiweiß und normalen γ -Globulinen (α_2 -Erhöhung: $p < 0,03$). Innerhalb unserer 6 Patienten mit cutanen Erscheinungen der Sarkoidose fand sich 1 Patientin mit zusätzlicher innerer Beteiligung (Befall der Hilusdrüsen, der Knochen, der Milz und der Leber); in diesem Fall bestand eine Erhöhung der α -Globuline, eine Hyper- γ -Globulinaemie bei Hypalbuminaemie und normalem Gesamteiweiß. 4 dieser Patienten untersuchten wir zusätzlich immunoelektrophoretisch und fanden dabei in 2 Fällen eine Zunahme des β -1-C/A-Globulins und eine Verminderung des Albumins; zweimal war IgA, einmal IgG und einmal IgM vermehrt (s.Tab. 35).

Bei der Patientin, die neben den Hauterscheinungen auch einen Befall innerer Organe aufwies, wurde zusätzlich eine radiale Immundiffusion angefertigt, die folgenden Befund ergab:

IgA war mit 70 mg% erhöht, ebenso war IgG mit 2400 mg% stark vermehrt; IgM war mit 40 mg% normal.

Bei der zusammenfassenden Würdigung der Ergebnisse im Hinblick auf die in der Literatur aufgezeigten Befunde müssen wir betonen, daß unsere Untersuchungen im frühen Stadium und vor Einleitung einer Therapie durchgeführt wurden; bemerkenswert ist weiterhin, daß nur in einem unserer 6 untersuchten Fälle ein Befall innerer Organe - neben den cutanen Erscheinungen - bestanden hat.

Bei der CAF-Elektrophorese konnten wir nicht die Vermehrung des Gesamt-Eiweißes und die Zunahme der γ -Globuline nachweisen, fanden jedoch ebenfalls eine Erhöhung der α_2 -Globuline.

Diese abweichenden Befunde sind in erster Linie dadurch zu verstehen, daß die Literaturberichte sich auf das internistische Schrifttum beziehen, also auf Fälle, die immer einen Befall innerer Organe - vorzüglich einen Lungenbefall - aufweisen. Unsere immun-elektrophoretischen Befunde stimmen nur unter diesem Vorbehalt mit den in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen überein. Auch wir fanden eine Erhöhung von IgA, eine Verminderung des Albumins.

Die geringe Anzahl der von uns untersuchten Fälle läßt jedoch ein abschließendes Urteil nicht zu.

Tabelle 19:

CAF-Elektrophorese bei Sarkoidose.

Anzahl	Name	Geschlecht	Ges.- EW g %	Relativ-Prozente				
				Alb.	Globuline			
					α_1	α_2	β	γ
1.	G.S.	M	7,8	62,0	3,0	6,5	9,0	19,5
2.	S.M.	F	7,7	69,0	1,0	6,0	9,0	15,0
3.	K.A.	F	7,7	57,0	4,0	7,0	9,0	20,0
4.	B.B.	F	6,7	68,0	3,0	6,0	9,0	14,0
5.	S.K.	F	7,8	61,0	2,5	8,5	11,0	17,0
6.	S.F.	F	7,2	67,0	3,0	7,0	9,0	14,0
MW			7,28	64,0	2,75	6,83	9,33	16,58
S			0,46	4,73	0,98	0,93	0,81	2,69
P			0,36	0,24	0,28	0,03	0,32	0,12

3.3.1.12 Psoriasis vulgaris.

Die Psoriasis vulgaris ist eine der häufigsten Dermatosen; in Mitteleuropa wird etwa 1 bis 2 % der Bevölkerung von der Schuppenflechte befallen. Typisch sind scharf begrenzte, erythematöse Plaques, die mit silberglänzenden Schuppen bedeckt sind.

Präedilektionsstellen sind Capillitium, Streckseiten der Extremitäten, Rücken und Gesäß. Die Nägel sind häufig mitbefallen; besondere Varianten im Verlaufsbild sind die erythrodermische Psoriasis und Psoriasis arthropathica, eine Psoriasis vulgaris mit Gelenkbeteiligung. Die Ursache der Dermatose ist nicht bekannt; das häufige familiäre Auftreten weist auf einen Erbfaktor hin. Grundsätzlich kann jede Altersstufe befallen werden.

Bei Durchsicht der Literatur ergibt sich, daß bei Psoriasis-Kranken normale bis erheblich dysproteinaemisch veränderte Serum-Eiweißkonstellationen gefunden werden; die klinische Ausprägung und die Akuität der Dermatose bestimmen wesentlich das Ausmaß der Dysproteinaemie. So sind die Serum-Proteine bei der herdförmigen Form der Psoriasis vulgaris bei der elektrophoretischen Untersuchung normal.

Exfoliativ-erythrodermische Verlaufsstadien der Psoriasis vulgaris gehen mit erheblicher Hypalbuminaemie und entsprechender γ -Globulinvermehrung einher. Es entwickelt sich eine Serum-Eiweißkonstellation, wie sie bei chronischen, ausgedehnten Dermatosen gefunden wird. Stärker entzündliche und exsudative Zustandsbilder, wie z.B. im ausgedehnten, akuten Schub der Dermatose, gehen mit einer leichten Vermehrung der α_1 - bzw. der α_2 -Globuline einher.

Zwischen der Ausbreitung der Hauterscheinungen über das Integument und dem Ausmaß der Dysproteinaemie lassen sich keine sicheren Korrelationen aufstellen; die Dysproteinaemie wird in stärkerem Maße durch die akut-entzündlichen Vorgänge im frischen Schub und durch die Chroni-

zität der Verlaufsform bestimmt (HAMMERSCHMID u. KORTING, 1950; LEVER et al., 1951; RÖCKL u. JAROSCHKA, 1953; LEINBROCK, 1957; LÄGERHOLM et al., 1958; TÉMINE u. DEPIEDS, 1958; KALZ et al., 1958; KAUSKY, 1961, 1968; MEIERS, 1969). LEINBROCK (1957) betont, daß die klinische Besserung, d.h. die Rückbildung der akuten Erscheinungen bei der Psoriasis vulgaris, mit einem Abfall der α -Globuline, einen Anstieg der Albumine und einer vorübergehenden reaktiven starken γ -Globulinvermehrung einhergeht. Die γ -Globulinfraktion erreicht nach diesem reaktiven Stadium wieder normale Werte.

Bei der Psoriasis arthropathica werden ausgeprägte Proteinveränderungen beschrieben; es kommt vor allem zu einer Vermehrung der α_2 -Globuline, die ein stärkeres Ausmaß erreicht als bei der Psoriasis vulgaris (RÖCKL u. JAROSCHKA, 1953; FELDKER, 1956).

Bei Durchsicht der Literatur wird über folgende immunoelektrophoretische Befunde und Befunde mittels der radialen Immundiffusion bei Psoriasis vulgaris berichtet:

Erhöhung von IgA, IgG und β -1-C/A-Globulin; IgM war dabei normal, in einem Teil der Fälle jedoch vermindert (PETRES et al., 1967; PETRES u. MAJERT, 1968; MARGHESCU, 1968; MARGHESCU u. BRAUN-FALCO, 1970). Besonders häufig wurde über eine Verminderung von IgM bei Psoriasis arthropathica berichtet; KREBS et al. (1963) hatten bei 60 % der untersuchten Fälle eine Verminderung von IgM gefunden. Dies erscheint bedeutsam im Hinblick darauf, daß bei der primär-chronischen Polyarthrititis diese Verminderung von IgM nicht beobachtet wird, im Gegenteil, eine Erhöhung von IgM aufzutreten pflegt.

Auch PETRES u. MAJERT (1968) sowie MARGHESCU (1968) haben die Vermehrung von IgA und IgG bei einer Verminderung von IgM bei psoriatischen Verlaufsformen gefunden. Dabei zeigten PETRES u. MAJERT (1968), daß zu Beginn der Psoriasis arthropathica, wenn die Gelenkbeteiligungen noch wenig ausgeprägt sind, IgM eher vermehrt gefunden wird.

Mit zunehmender Verstärkung der Arthropathie prägt sich die Verminderung von IgM stärker aus. Die Autoren deuten dies in dem Sinne, daß neben der determinierten Proliferationsstörung und Verhornungsstörung in der Epidermis, eine genetisch determinierte "Minderwertigkeit" der Gelenke und der antikörperproduzierenden lympho-reticulären Zellen besteht. Die anfängliche Vermehrung von IgM bei den Fällen mit Psoriasis arthropathica, bei denen die Gelenkveränderungen nur diskret ausgebildet sind, wäre als primäre Immun-Antwort, als Zeichen verstärkter Antikörperproduktion erklärbar, die IgM-Abnahme parallel zum schubweisen Verlauf der Erkrankung als Erschöpfung des IgM-produzierenden Zellsystems zu deuten. In diesem Sinne läßt sich die IgM-Verminderung bei Psoriasis arthropathica als partielles Antikörpermangelsyndrom auffassen.

MARGHESCU und BRAUN-FALCO (1970) führten bei Psoriasis vulgaris Vergleichsuntersuchungen vor und nach der Behandlung durch. Sie fanden, daß IgA und IgM annähernd gleich blieben, dagegen IgG und β -1-C/A-Globulin verändert waren. IgG stieg in der Mehrzahl der von ihnen untersuchten Fälle im Zuge der Therapie an, β -1-C/A-Globulin fiel ab. Sie deuten den Anstieg von IgG zum Abschluß der Therapie in dem Sinne, daß zu diesem Zeitpunkt der Serum-Proteinverlust durch die Psoriasis-Schuppen bzw. durch Exosero im psoriatischen Herd weitgehend aufgehört hat; in früheren Untersuchungen hatten die Autoren einen deutlichen Serum-Proteinanteil in Psoriasis-Schuppen nachgewiesen, wobei Albumin und IgG in besonderem Maße gefunden wurden. Die Normalisierung von β -1-C/A-Globulin ist ein Hinweis für den Rückgang der Entzündungsvorgänge.

Wasserlabile Serum-Proteine in Kombination mit Psoriasis vulgaris wurden von BREHM (1964) beschrieben. Eine Kombination dieses Krankheitsbildes mit Kryoglobulin, Kryofibrinogen oder Paraproteinen wurde nicht angetroffen.

Eigene Befunde:

Wir untersuchten mit Hilfe der CAF-Elektrophorese 50 männliche und 50 weibliche Patienten mit Psoriasis vulgaris (Ergebnisse s. Tab. 19 a-d). Bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs dieser Psoriasispatienten zeigt sich, daß zumeist normale Serum-Eiweißwerte und nur leichte bis mäßige Dysproteinaemien aufgefunden wurden (s.Tab. 20).

Eine signifikante, dysproteinaemische Abweichung fand sich bei folgenden Serum-Eiweißfraktionen: α_1 -Globulin war erhöht ($p < 0,005$), α_2 -Globulin vermehrt ($p < 0,003$), β -Globulin erhöht ($p < 0,0479$).

Die hier zusammengefaßte Kontrollgruppe der 100 Patienten wurde zu Beginn der stationären Aufnahme, also im akuten Schub und vor der Behandlung untersucht. Verwischt wird das Bild unserer Ergebnisse dadurch, daß bei einzelnen Patienten neben der Psoriasis vulgaris eine internistische Erkrankung vorlag; die hohen γ -Globulinwerte, die wir bei unseren Psoriasis-Patienten gefunden haben, konnten fast ausnahmslos einem durch uns gesicherten Leberparenchymschaden zugeordnet werden.

Bei 15 Patienten mit Psoriasis vulgaris führten wir zu Beginn der Behandlung, also wiederum im akuten Schub der Hauterscheinungen, immunoelektrophoretische Untersuchungen durch (s.Tab.36); dabei ergab sich folgendes Bild: 8 mal fanden wir α_2 -Haptoglobin vermehrt, eine Vermehrung fand sich weiterhin bei β -1-C/A-Globulin in 7 Fällen, beim α_2 -Makroglobin in 5 Fällen, beim α_2 -Coeruloplasmin in 5 Fällen.

IgG war 8-mal, IgA 8-mal und IgM 2-mal vermehrt; in einem Fall waren alle 3 Immun-Globuline in gleicher Weise erniedrigt. Zusätzlich wurden 6 Patienten mit Psoriasis arthropathica immunoelektrophoretisch untersucht, wobei wir zu folgenden Ergebnissen gekommen sind (s.Tab.37):

4-mal war α_2 -Haptoglobin erhöht, in einer gleichen Anzahl waren α_2 -Coeruloplasmin und α_2 -Makroglobulin vermehrt; 3 Patienten zeigten eine Zunahme des β -1-C/A-Globulin. Bei den Immunglobulinen ergab sich folgende Verteilung: 5-mal eine Erhöhung von IgA, 2-mal von IgG; in einem Fall war IgM vermindert.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß unsere Befunde in der CAF-Elektrophorese von Patienten mit Psoriasis vulgaris mit den Angaben in der Literatur übereinstimmen; sehr häufig findet sich ein normales Bild, Dysproteinaemien sind nur leicht bis mäßig ausgeprägt. Die Dysproteinaemie stellt sich zumeist als Erhöhung der α -Globuline und der β -Globuline dar, eine Serum-Eiweißkonstellation, wie sie für akute bis subakute Entzündungsvorgänge charakteristisch ist. Es sei nochmals betont, daß unsere Patienten zu Beginn der stationären Aufnahme, also im Zustand akuter Hauterscheinungen untersucht wurden.

Bei den immunoelektrophoretischen Befunden zeigten sich ebenfalls die Merkmale akuter Entzündungsvorgänge, wie Erhöhung von α_2 -Haptoglobin, α_2 -Makroglobulin und α_2 -Coeruloplasmin, vor allem auch die Vermehrung des β -1-C/A-Globulins, wie es in der Literatur betont wird. In Übereinstimmung mit den mitgeteilten Befunden finden auch wir eine Zunahme von IgG und IgA. Die Verminderung von IgM in Fällen von Psoriasis arthropathica konnten wir nur bei einem unserer 6 Patienten aufzeigen; die geringe Fallzahl, die wir untersucht haben, läßt zu diesem Punkt kein abschließendes Urteil zu.

Tabelle 20 a:

CAF-Elektrophorese bei Psoriasis vulgaris.

Anzahl	Name	Alter	Geschlecht	Ges.- EW g %	Relativ-Prozente				
					Alb.	Globuline			
						α_1	α_2	β	γ
1.	C.M.	73	F	7,2	63,0	3,0	6,5	10,0	17,5
2.	S.T.	26	F	6,7	66,0	4,0	5,0	9,0	16,0
3.	B.K.	76	F	7,4	66,0	2,5	9,0	10,0	12,5
4.	H.R.	62	F	7,7	69,0	3,0	5,0	9,5	13,5
5.	H.F.	33	F	7,4	66,0	2,5	4,5	9,0	18,0
6.	H.H.	36	F	6,8	64,0	4,0	9,0	10,5	12,5
7.	K.J.	33	F	6,6	65,0	4,0	9,0	9,0	14,0
8.	P.L.	22	F	7,4	57,0	3,5	9,5	11,0	22,0
9.	P.H.	23	F	7,5	64,0	3,0	8,5	12,0	14,5
10.	M.F.	66	F	7,0	65,0	3,0	5,0	8,0	19,0
11.	E.M.	29	F	8,5	53,0	3,0	8,0	9,0	27,0
12.	S.E.	19	F	6,0	58,0	5,0	12,0	9,5	16,5
13.	F.A.	28	F	7,2	72,0	3,5	5,0	7,0	12,5
14.	D.D.	23	F	8,7	60,0	4,0	7,0	13,0	16,0
15.	H.M.	17	F	7,9	66,0	2,5	6,5	8,0	18,0
16.	S.T.	18	F	7,6	64,0	2,5	5,0	9,0	19,5
17.	H.B.	70	F	6,9	68,5	3,0	5,0	8,0	15,5
18.	G.B.	20	F	7,4	67,0	3,8	6,0	9,0	14,2
19.	R.J.	12	F	7,8	70,0	5,0	6,0	7,0	13,0
20.	L.E.	28	F	6,0	61,0	3,5	9,0	9,5	17,0
21.	U.M.	30	F	6,6	61,0	5,0	7,0	8,5	18,5
22.	F.W.	21	F	6,8	65,0	3,5	7,5	9,0	15,0
23.	A.F.	31	F	6,7	70,0	3,5	5,5	7,5	13,5
24.	W.R.	21	F	6,4	69,0	2,5	6,0	8,5	14,0
25.	S.G.	40	F	7,7	64,0	3,5	8,5	13,0	11,0

Tabelle 2o b:

CAF-Elektrophorese bei Psoriasis vulgaris.

Anzahl	Name	Alter	Geschlecht	Ges.- EW g %	Relativ-Prozente				
					Alb.	Globuline			
						α_1	α_2	β	γ
26.	S.L.	74	F	7,4	63,0	2,8	5,0	9,2	20,0
27.	B.S.	32	F	6,7	70,0	4,0	5,0	7,0	14,0
28.	A.A.	74	F	7,5	65,0	3,0	7,5	10,5	14,0
29.	B.K.	76	F	7,9	70,0	2,5	6,5	9,0	12,0
30.	W.E.	29	F	7,8	67,0	4,0	5,0	10,0	14,0
31.	E.M.	67	F	7,0	65,0	2,3	6,0	10,7	16,0
32.	S.M.	21	F	7,0	67,0	2,0	6,0	8,5	16,5
33.	D.R.	50	F	7,0	65,0	3,0	5,0	10,0	18,0
34.	R.E.	32	F	6,6	61,0	2,5	6,0	10,5	21,0
35.	K.S.	22	F	6,3	69,0	2,0	6,0	9,5	13,5
36.	P.M.	44	F	6,4	69,0	4,0	6,0	8,0	13,0
37.	K.E.	49	F	6,3	67,0	3,0	5,0	8,0	17,0
38.	F.I.	39	F	6,4	69,0	3,0	4,0	9,0	15,0
39.	B.E.	26	F	7,3	70,0	3,0	7,0	8,0	12,0
40.	H.S.	10	F	7,0	67,0	4,0	7,0	10,0	12,0
41.	M.R.	24	F	7,5	68,0	3,0	7,0	8,0	14,0
42.	E.J.	28	F	7,0	69,0	3,0	6,0	10,0	12,0
43.	R.E.	21	F	8,1	68,0	3,0	6,0	7,0	16,0
44.	F.J.	55	F	7,2	64,0	4,0	6,0	10,0	16,0
45.	D.M.	73	F	7,8	59,0	4,0	9,0	13,0	15,0
46.	L.H.	22	F	7,4	70,0	2,0	5,0	9,0	14,0
47.	R.S.	18	F	7,7	70,0	2,0	7,0	8,0	12,0
48.	M.B.	21	F	7,4	65,0	3,0	8,0	8,0	16,0
49.	M.F.	67	F	6,7	68,0	3,0	4,0	6,0	19,0
50.	R.J.	13	F	7,7	68,0	3,0	4,0	7,0	18,0

Tabelle 2o c:

CAF-Elektrophorese bei Psoriasis vulgaris.

Anzahl	Name	Alter	Geschlecht	Ges. EW g %	Relativ-Prozente				
					Alb.	Globuline			
						α_1	α_2	β	γ
51.	W.E.	46	M	7,8	67,0	3,0	4,0	11,0	15,0
52.	R.K.	31	M	7,0	70,0	4,0	5,0	8,5	12,5
53.	S.K.	26	M	7,2	64,0	3,5	6,0	10,5	16,0
54.	G.K.	27	M	8,5	62,0	2,5	5,5	9,5	20,5
55.	K.E.	76	M	6,9	70,0	3,0	5,0	9,5	13,5
56.	P.A.	32	M	8,2	48,0	4,0	14,0	14,7	19,3
57.	S.H.	57	M	6,6	62,5	3,5	6,0	9,5	18,5
58.	M.E.	72	M	8,2	64,0	3,0	5,0	7,0	21,0
59.	B.F.	29	M	8,4	65,0	2,5	5,5	11,0	16,0
60.	H.L.	21	M	6,9	62,0	3,5	7,0	10,0	11,5
62.	G.G.	44	M	7,2	67,5	2,5	6,5	11,5	12,0
63.	S.M.	18	M	7,0	70,0	3,6	6,0	7,0	13,0
64.	V.H.	73	M	5,9	57,0	6,5	10,0	11,0	15,5
65.	H.W.	12	M	6,3	69,0	3,5	5,0	8,0	14,5
66.	S.L.	29	M	6,9	66,0	4,0	6,0	10,0	14,0
67.	S.F.	46	M	7,4	64,0	3,0	7,0	9,5	16,5
68.	L.A.	30	M	7,1	69,0	2,5	6,0	9,5	14,0
69.	K.D.	34	M	7,3	69,0	3,8	8,0	8,0	11,2
70.	W.H.	67	M	8,0	60,0	4,0	8,5	10,5	17,0
71.	S.A.	17	M	6,7	68,5	4,0	5,0	8,0	14,5
72.	H.H.	23	M	7,9	66,0	3,7	6,0	9,3	15,0
73.	S.H.	19	M	7,7	70,0	3,5	6,0	9,0	11,5
74.	B.H.	38	M	7,9	68,0	2,5	5,0	10,0	14,5
75.	Z.W.	22	M	7,4	70,0	3,5	5,5	9,0	12,0

Tabelle 20 d:

CAF-Elektrophorese bei Psoriasis vulgaris.

Anzahl	Name	Alter	Geschlecht	Ges.- EW g %	Relativ-Prozente				
					Alb.	Globuline			
						α_1	α_2	β	γ
76.	H.Z.	69	M	7,1	70,0	3,0	5,0	10,5	11,5
77.	B.R.	44	M	7,4	66,0	3,0	5,0	10,0	16,0
78.	D.H.	36	M	7,0	67,0	2,5	5,0	9,0	16,5
79.	K.H.	43	M	7,1	70,0	3,5	5,0	10,0	11,5
80.	R.O.	38	M	7,6	70,0	3,3	6,0	9,3	24,0
81.	E.R.	33	M	7,7	62,0	4,0	8,0	12,0	14,0
82.	K.F.	34	M	6,9	66,0	3,0	7,0	12,0	12,0
83.	R.R.	31	M	6,7	70,0	4,5	6,0	8,0	11,5
84.	Z.R.	38	M	7,4	70,5	4,0	6,5	10,0	9,5
85.	T.A.	50	M	7,5	47,0	6,0	13,0	12,0	22,0
86.	P.R.	21	M	6,6	70,0	3,5	4,5	9,5	12,5
87.	H.W.	36	M	7,7	60,0	3,5	8,0	9,5	19,0
88.	T.H.	55	M	6,9	65,0	3,5	6,5	10,0	15,0
89.	P.R.	21	M	6,6	70,0	3,5	4,5	9,5	12,5
90.	H.W.	36	M	7,7	60,0	3,5	8,0	9,5	19,0
91.	T.F.	45	M	6,9	65,0	3,5	6,5	10,0	15,0
92.	P.H.	27	M	7,4	65,0	4,5	7,0	11,0	12,5
93.	M.H.	32	M	7,6	64,5	3,0	7,0	12,5	13,0
94.	Z.W.	23	M	7,4	62,5	2,5	8,5	10,5	16,0
95.	W.H.	70	M	7,0	68,0	2,5	8,5	9,5	11,5
96.	E.P.	16	M	7,0	66,0	2,5	7,5	9,0	15,0
97.	F.H.	42	M	6,3	53,0	6,0	11,0	12,0	19,5
98.	D.K.	65	M	6,6	70,0	3,0	4,0	7,0	16,0
99.	H.M.	65	M	6,0	71,0	3,0	6,0	9,0	11,0
100.	H.F.	66	M	7,0	65,0	3,0	6,0	10,0	16,0
MW				7,19	65,57	3,37	6,51	9,49	15,28
s				0,58	4,66	0,81	1,86	1,54	3,14
p				0,455	0,37	0,0005	0,003	0,0478	0,31

3.3.1.13. Mycosis fungoides.

Die Mycosis fungoides ist eine chronische maligne Systemerkrankung des RHS unbekannter Ätiologie. Die Erkrankung beginnt in der Regel an der Haut, bleibt in erster Linie auf die Haut beschränkt. Die häufigste Verlaufsform - die klassische Form der Mycosis fungoides nach D'ALIBERT - entwickelt sich über 3 aufeinanderfolgende Stadien (praemycotisches, infiltratives und mycosides Stadium). Das Vollbild der Mycosis fungoides ist charakterisiert durch tomatenartige, pilzförmige, der Haut aufsitzende Tumoren, die weich, blau bis braun-rot sind und zu geschwürigem Zerfall neigen. Die Erkrankung beginnt zumeist jenseits des 4. Lebensjahrzehnts, endet letal.

Histologisch besteht das Bild einer chronisch-granulomatösen Entzündung im Corium mit Aktivierung des Reticulo-histiocytären Systems. Eiweißelektrophoretische Untersuchungen bei der Mycosis fungoides ergaben, daß die Verschiebungen im Serum-Eiweißbild vom Verlaufsstadium der Erkrankung abhängen. So findet man bei praemycotischem und infiltrativem, tumorfreiem Stadium der Mycosis fungoides eine geringgradige Dysproteinaemie mit Hypalbuminaemie und gering erhöhten γ -Globulinwerten. Im Tumorstadium, im sog. Stadium III, kommt es - besonders bei stärkerem nekrotischem Gewebszerfall und nachfolgender Sekundärinfektion - zu einer stärkeren Ausprägung der Hypoproteinaemie, zu stark ausgeprägten Dysproteinaemien. Dabei ist das Albumin erheblich vermindert, α_2 -Globulin ist erhöht, die γ -Globuline sind normal, manchmal leicht erhöht (LEVER et al., 1951; GRASSMANN et al., 1952; FUNK et al., 1952; RÖCKL u. JAROSCHKA, 1954; LEINBROCK, 1957; BREHM, 1964/65; MEIERS, 1969).

BREHM (1964, 1965) berichtet über immunoelektrophoretische Untersuchungen bei Mycosis fungoides und stellte eine Erhöhung von IgM fest. MEIERS (1969) beschrieb die Kombination von Mycosis fungoides und Paraproteinen; BREHM (1964/65) berichtete über das Zusammentreffen von wasserlabilen Proteinen und Mycosis fungoides. Kryofibrinogen und Kryoglobulin sind bei diesem Krankheitsbild nicht beschrieben worden.

Eigene Befunde:

Wir untersuchten 11 Patienten mit Mycosis fungoides mit Hilfe der CAF-Elektrophorese (Ergebnisse s.Tab.21).

Diese Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im Stadium II bzw. im Stadium III. Die Untersuchungen erfolgten jeweils vor Einleitung der Therapie.

Bei Betrachtung dieser 11 Patienten als ein einheitliches Kollektiv fanden wir eine mäßig ausgeprägte Dysproteinaemie. Das Gesamteiweiß war deutlich erniedrigt ($p < 0,007$), es bestand eine Albuminverminderung ($p < 0,02$), eine Erhöhung von α_1 -Globulin ($p < 0,001$) bei Vermehrung der α_2 -Globuline ($p < 0,04$). Die γ -Globuline waren in dieser Untersuchungsreihe nicht wesentlich verändert (s.Tab.21).

7 dieser Patienten untersuchten wir zusätzlich mit Hilfe der Immunelektrophorese (s.Tab.38); wesentliche Abweichungen der Immunglobuline ließen sich in dieser Untersuchung nicht aufzeigen. In einem Fall war z.B. IgA vermehrt, in einem anderen IgM; Verminderungen fanden sich einmal bei IgA, einmal bei IgG, zweimal bei IgM.

Bei einem Patienten erhoben wir zusätzlich den Befund einer Kryofibrinogenaemie; Kryoglobuline, wasserlabile Serum-Proteine und Paraproteine konnten wir nicht finden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß unsere Befunde, die wir bei Patienten mit Mycosis fungoides in der CAF-Elektrophorese erhoben haben, mit den Angaben in der Literatur übereinstimmen; entsprechend dem Schweregrad der Verlaufsform (Stadium II und III) fanden wir eine mäßig ausgeprägte Dysproteinaemie mit Verminderung des Gesamt-Eiweißes, einer Hypalbuminaemie bei Vermehrung der α_1 - und α_2 -Globuline. Die Immunelektrophorese ergab keinen auffälligen Befund; zumeist erhielten wir eine normale Konstellation der Immunglobuline, wobei die in einzelnen Fällen gefundenen Abweichungen keine einheitliche Tendenz aufweisen.

Tabelle 21:

CAF-Elektrophorese bei Mycosis fungoides.

Anzahl	Name	Geschlecht	Ges.- EW g %	Relativ-Prozente				
				Alb.	Globuline			
					α_1	α_2	β	γ
1.	H.X.	M	6,3	66,0	4,0	5,0	8,0	17,0
2.	H.R.	M	6,7	64,0	5,0	8,0	7,0	16,0
3.	G.D.	F	7,9	61,0	3,0	6,0	9,0	19,0
4.	H.A.	F	7,1	65,0	4,0	4,0	8,0	19,0
5.	W.J.	M	6,1	67,0	4,0	5,0	7,0	15,0
6.	G.A.	F	6,3	58,8	4,0	8,0	12,2	17,0
7.	E.A.	M	7,1	65,0	3,0	7,0	9,0	16,0
8.	B.E.	F	6,6	66,0	3,5	6,0	8,5	16,0
9.	S.G.	M	6,0	55,0	5,0	9,0	13,0	18,0
10.	B.K.	F	6,8	56,0	3,0	12,5	17,0	11,5
11.	S.H.	F	6,4	52,0	4,5	12,5	17,0	14,0
MW			6,66	61,43	3,90	7,54	10,51	16,22
s			0,55	5,21	0,73	2,86	3,73	2,20
p			0,007	0,02	0,001	0,04	0,17	0,07

3.3.1.14 Kasuistik besonderer Erkrankungen.

1) Hyalinosis cutis et mucosae URBACH-WIETHE.

Die 9-jährige Patientin Elisabeth H. (Z.K.-Nr.: 1540) war der Lehrerin wegen ihrer Heiserkeit aufgefallen, daher in der HNO-Klinik der Universität Erlangen ambulant vorgestellt worden.

Dabei wurde laryngoskopisch eine diaphragma-artige Verdickung im vorderen Kommissurenbereich festgestellt, Taschenband- und Stimmlippenanteile waren hyperplastisch verdickt. Im Januar 1971 erstmalige Vorstellung in unserer Klinik.

Klinischer Befund: 9-jähriges, kleinwüchsiges Mädchen mit altersentsprechender körperliche und geistiger Entwicklung.

Mundhöhle: Im Bereich der Mundschleimhaut - besonders an der Unterlippe - knötchenförmige, weiß-gelbliche, etwa stecknadelkopfgroße, disseminierte Einlagerungen von schrotkornartiger Beschaffenheit. Verkürzung des Zungenbändchens. Flächenhafte speckig-gelbliche Induration im Bereich der Sublingualdrüsen. Die Stimme ist krächzend, fast aphonisch.

Röntgen: Kein Anhalt für intracranielle Verkalkungen.

Bei der Durchuntersuchung der Familie dieser Patienten fanden wir bei den beiden Brüdern (Peter H., 6 Jahre alt, Hans H. 5 Jahre alt) und beim Großvater mütterlicherseits ähnliche Schleimhautveränderungen.

Bei den 3 Kinder, bei den Eltern dieser Kinder, bei den Großeltern mütterlicherseits und bei der Großmutter väterlicherseits wurden Untersuchungen der Serum-Eiweißproteine vorgenommen. Wir führten bei all den hier angeführten Personen eine CAF-Elektrophorese und eine quantitative Bestimmung der Immunglobuline durch (Einzelheiten s.Tab. 22 u. 23). Im einzelnen erhoben wir dabei folgende Befunde:

Die Menge des Gesamt-Eiweißes bewegte sich bei 7 unserer 8 Patienten im unteren Normbereich; die γ -Globuline waren bei den 3 Geschwistern vermindert, zusätzlich fand sich eine Verminderung bei der erscheinungsfreien Großmutter mütterlicherseits; beim Großvater mütterlicherseits bestand eine Erhöhung der γ -Globuline auf 29 rel.%.

Bei der quantitativen Aufschlüsselung der Immunglobuline mit Hilfe der radialen Immundiffusion fanden wir bei allen 3 Geschwistern eine Verminderung von IgG; zusätzlich war IgG bei der Großmutter mütterlicherseits vermindert, bei der wir bereits in der CAF-Elektrophorese einen niedrigen γ -Globulinwert gefunden hatten.

Bei dem Patienten Peter H. bestand neben der Verminderung von IgG ein niedriger Wert des IgM.

Bei der Literaturübersicht - die in dem Kapitel Ablagerungsdermatosen dargestellt ist - wird überwiegend von einer Vermehrung der γ -Globuline bei diesem Krankheitsbild berichtet.

Unsere quantitativen Untersuchungen ergeben - zusammen mit den Befunden in der CAF-Elektrophorese - eine Verminderung der γ -Globuline, besonders von IgG. Diese Konstellation betrifft 3 unserer 4 Patienten mit Mundschleimhautveränderungen im Sinne einer Hyalino-sis cutis et mucosae.

Entsprechend der Auffassung von LAYMON und HILL (1957) könnte diese IgG-Verminderung bei Hyalinosiis cutis et mucosae darauf zurückzuführen sein, daß bei diesem Krankheitsbild eine Störung der Immunglobulinsynthese besteht; es könnte sein, daß eine Schädigung des Zellclons, der IgG produziert, durch die Ablagerungserkrankung erfolgt.

Tabelle 22:

CAF-Elektrophorese:		Globuline				G.E.
	Alb.	α_1	α_2	β	γ	
Großmutter (mütterl.seits)	70,0	4,0	7,0	9,0	10,0	6,4
Großvater (mütterl.seits)	56,0	4,0	5,0	6,0	29,0	6,2
Großmutter (väterl.seits)	68,0	3,0	6,0	8,0	15,0	6,8
Vater	70,0	3,0	7,0	7,0	13,0	7,6
Mutter	67,0	4,0	5,0	6,0	18,0	6,6
Hans	68,0	3,0	10,0	9,0	10,0	6,1
Elisabeth	70,0	4,0	7,5	9,5	9,0	6,7
Peter	70,0	4,0	8,0	10,0	8,0	6,3

Tabelle 23:

Quantitative Immunglobulinbestimmung:

	IgA	IgG	IgM
Großmutter (mütterl.seits)	440 mg	750 mg	130 mg%
Großvater (mütterl.seits)	880 mg	2300 mg	300 mg%
Großmutter (väterl.seits)	750 mg	1190 mg	1300 mg%
Vater	350 mg	900 mg	350 mg%
Mutter	370 mg	900 mg	370 mg%
Hans	230 mg	420 mg	130 mg%
Elisabeth	245 mg	750 mg	150 mg%
Peter	245 mg	750 mg	46 mg%

2) Systematisierte Haut-Muskel-Paramyloidose mit IgG-Plasmocytom.

Der 64-jährige Patient Josef K. (Z.-K.Nr. 882) suchte die Klinik wegen Mundtrockenheit auf; gleichzeitig bestanden Appetitlosigkeit und körperliches Schwächegefühl.

Zur Zeit der Aufnahme befand sich der Patient in stark reduziertem AZ und EZ, machte einen schwerkranken Eindruck.

Bei der klinischen Untersuchung fiel eine extreme Trockenheit der Mundschleimhäute, bei stark hervortretendem Schleimhautrelief, auf. Es bestanden eine Einflußstauung, ein stark verbreitertes Herz, Dämpfung beidseits im Bereich des Thorax, eine tiefstehende Leber, Knöchelödeme; die Prostata war kleinapfelgroß, derb.

Die histologische Untersuchung der Mundschleimhaut ergab das Vorliegen einer Ablagerungsdermatose im Sinne einer Paramyloidose. Die Biopsie der Rektum- und Magenschleimhaut (Med. Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg) zeigte ebenfalls die Ablagerung von Paramyloid. Die Untersuchung des Sternalmarkes (Medizinische Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg) zeigte Veränderungen im Sinne eines Plasmocytoms. Im Zuge des stationären Aufenthaltes erwies sich die Links- und Rechtsherzinsuffizienz als therapierefraktär, zusätzlich kam es zu einer erheblichen Oligurie mit Erhöhung harnpflichtiger Substanzen. Infusionen und Diuretica konnten die Oligurie - die gleichzeitig wegen der Prostatahyperplasie durch einen Dauerkatheter behandelt wurde - nicht bessern.

Der Patient kam wenige Tage nach Übernahme durch die Medizinische Universitätsklinik Erlangen an einem akuten coronaren Herztod ad exitum.

Wir untersuchten bei dem Patienten die Serum-Eiweißverhältnisse und erhoben dabei folgende Befunde:

BKS 25/60 mm n.W.; Urinstatus: Proteinurie. Die Untersuchung auf Bence-Jones-Eiweiß im Urin verlief negativ.

CAF-Elektrophorese (s.Abb.1): Gesamteiweiß 7,0 g%, Albumine 59 rel.%, α_1 -Globuline 4 rel.%, α_2 -Globuline 5 rel.%, β -Globuline 8,0 rel.%, γ -Globuline 24 rel.%. Auffällig war ein M-Gradient im γ -Globulinbereich.

In der Immunelektrophorese dieses Patienten zeigte sich eine IgG-Paraproteinaemie (s.Abb. 2). Mit Hilfe von Herrn Professor Dr. H.J. HORSTMANN, Physiologisch-chemisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, wurde eine Ultrazentrifugen-Analyse des Serums dieses Patienten durchgeführt. Dabei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Serum-Komponente	rel.%	Sedimentationskoeffizient (S)
A (vornehmlich Albumin)	73,2	3,85
G (verschiedene Globuline)	24,5	5,53
M (Makroglobulin)	2,4	14,30

Beurteilung: Die Serum-Komponente G ist in ihrer relativen Konzentration stark erhöht (Normbereich 14 ± 2 rel.%).

Die Symptomatik unseres Patienten, starke Mundtrockenheit, ausgeprägte körperliche Schwäche, Rechts- und Linksherzinsuffizienz bei Erscheinungen im Sinne einer Nephrose ist in dieser Konstellation typisch für das Krankheitsbild der kombinierten Haut-Muskel-Paramyloidose; entsprechend den Hinweisen in der Literatur ist dieses Krankheitsbild häufig mit einem Plasmocytom und einer Paraproteinaemie verbunden. Wir konnten das Auftreten von IgG-Paraproteinen in der Immunelektrophorese aufzeigen.

Abb. 1

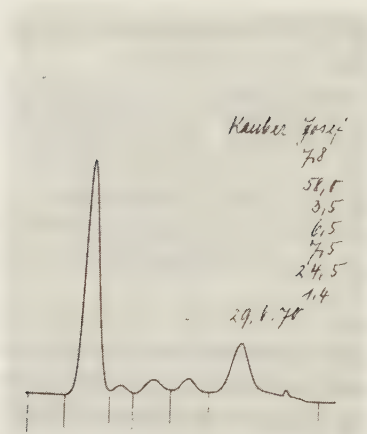


Abb. 2a

NS

AHS Pferd

Pat. S

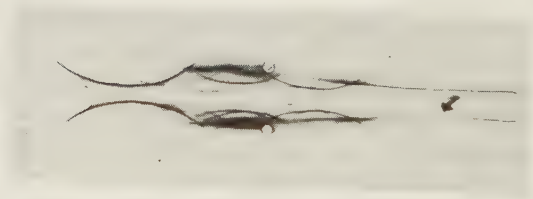
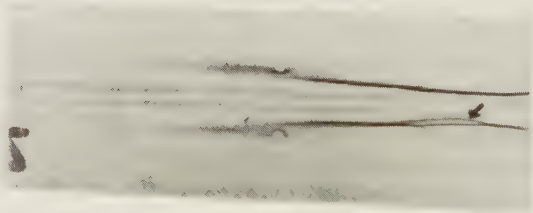


Abb. 2b

NS

Anti-Img

Pat.S



3) Livedo racemosa mit IgG-Paraproteinaemie.

Die Patientin Emma L. (Z.-K.Nr.: 511/71), 50 Jahr alt, hatte seit 5 Jahren eine primär-chronische Polyarthrititis und etwa seit der gleichen Zeit einen Diabetes mellitus; dieser Erkrankungen wegen wurde sie in die Abteilung für klinische Immunologie der Med. Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg (Dir. Professor Dr.F.SCHEIFFARTH) überwiesen. Seit 1 Jahr entwickelten sich streifig-livide, fleckförmige Hautveränderungen, die zunächst an den unteren Extremitäten, später am ganzen Körper auftraten.

Diese Hautveränderungen wegen wurde die Patientin in unserer Klinik vorgestellt.

Befund: Adipöse Patientin, reduzierter AZ; RR 190/120 mm Hg; Gelenkveränderungen an den Händen und Füßen im Sinne einer primär-chronischen Polyarthrititis.

Dermatologischerseits fiel auf, daß am ganzen Körper netz- und streifenförmige, livide Hautveränderungen bestanden; an beiden Unterschenkeln fanden sich mehrere bis linsengroße, ekthymaartige Ulcerationen.

Zusatzuntersuchungen:

- 1) Die Untersuchung des Sternalmarkes (Abteilung für klin. Immunologie der Med. Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg) ergab stellenweise zahlreiche Plasmazellen, eine gesteigerte Granulopoese.
- 2) Röntgenologisch fand sich kein Hinweis für osteolytische Herde. Im Skelett-System typische röntgenologische Veränderungen im Sinne einer PCP.

Wir hatten Gelegenheit, die Serum-Proteine dieser Patientin mit Hilfe der CAF-Elektrophorese, der Immunelektrophorese und der quantitativen radialen Immundiffusion zu untersuchen; zu diesem Zeitpunkt stand die Patienten in Behandlung durch die Abteilung für klinische Immunologie der Med. Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg (Corticosteroide, Imurek, Antihypertonica, orale Antidiabetica).

Wir fanden in der CAF-Elektrophorese folgendes Bild:

Albumin 53 rel.%, α_1 -Globulin 4 rel.%, α_2 -Globulin 7 rel.%, β -Globulin 9 rel.%, γ -Globulin 27 rel.%, einen auffälligen M-Gradienten im γ -Globulinbereich (s.Abb.3).

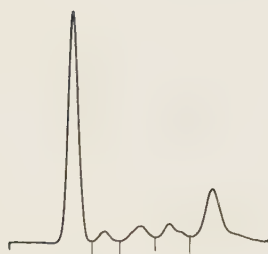
Die weitere immunelektrophoretische Untersuchung dieses Serums ergab das Vorliegen eines Paraproteins vom Typ IgG-Kappa.

Bei der quantitativen Immunglobulinbestimmung erhoben wir folgende Werte: IgG 2000 mg%, IgA 298 mg%, IgM 114 mg%.

Unsere Untersuchung der Serum-Proteine ergaben also eine deutliche Erhöhung der γ -Globuline in der CAF-Elektrophorese, den Nachweis eines Paraproteins in der Immunelektrophorese und eine deutliche Erhöhung von IgG bei der quantitativen Immunglobulinbestimmung. Bei einer ambulanten Nachuntersuchung dieser Patientin 6 Monate nach dem ersten Untersuchungstermin waren - unter Fortführung der oben angegebenen Therapie durch die Abteilung für klinische Immunologie - die Hauterscheinungen fast völlig abgebläßt. Die Livedo racemosa hatte sich also zurückgebildet.

Dermatologischerseits erscheint der Fall deshalb von Interesse, weil Paraproteine zum Bild einer Livedo racemosa führen können.

Abb. 3



Gesamt-Eiweiß 72 g%

Albumin 53,8 %

Præ-Alb. %

α 1 4,0 %

α 2 7,2 %

β 9,0 %

γ 27,0 %

Alb. / Glob. Quot.: 1,1

Abb. 4

Pat. S

AHS Pferd

NS

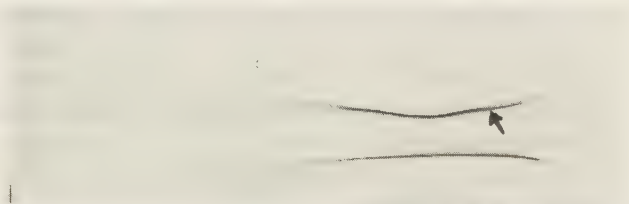


Abb. 5

Pat. S

Anti-IgG

NS



4) Plasmoreticulosarkomatose (teilweise ähnlich HODGKIN-Sarkom)
mit IgA-Paraproteinaemie.

Bei dem Patienten Georg S. (Z.-K.Nr.: 949), 78 Jahre alt, bestand seit 11 Jahren ein Diabetes mellitus. 1 Monat vor der stationären Aufnahme entwickelte sich ein linsengroßer, dunkelroter, leicht blutender Knoten im vorderen Schädelbereich innerhalb des behaarten Kopfes; der Tumor wuchs rasch, erreichte bei der stationären Aufnahme die Größe eines Taubeneies.

Befund: Altersentsprechender KZ, leicht reduzierter AZ; bei der orientierenden internistischen Durchuntersuchung ergaben sich keine Auffälligkeiten, RR 160/80 .

Im vorderen Schädelbereich findet sich ein kalottenförmiger, dunkelroter Tumor, dessen Oberfläche leicht blutet, glänzt, näßt.

Die regionalen Lymphknoten sind nicht tastbar vergrößert.

Sonderuntersuchungen:

1) Histologische Untersuchung des Tumorgewebes (Nr.1253/70):

Es handelt sich um einen polymorph-zelligen, lymphoreticulären Tumor, der markig-diffus aufgebaut ist. Vorherrschend sind spindelige Reticulumzellen, daneben finden sich lymphoide und plasmazellähnliche Zellen. Immer wieder Riesenzellen vom STERNBERG-REED-Typ.

Zahlreiche atypische Zellteilungsfiguren, immer wieder herdförmig angeordnete Nekrosebezirke.

2) Sternalpunktat (Priv.Doiz.Dr.K. SCHRICKER, Chirurgische Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg): Verminderte normale Haematopoese, Geldrollenbildung der Erythrocyten. Viele Plasmazellen mit starker Polymorphie, teilweise mehrkernig, Phagocytoseerscheinungen; vereinzelte Reticulumzellen, ab und zu Knochenmarksriesenzellen.

- 3) RÖ.-Schädel, RÖ-Skelett: Kein Hinweis für osteolytische Prozesse. Wir untersuchten den Patienten mit Hilfe der CAF-Elektrophorese, der Immunelektrophorese und mit Hilfe der quantitativen Immun-Globulinbestimmung nach MANCINI.

Die CAF-Elektrophorese konnten wir im Verlauf eines Jahres mehrfach kontrollieren. Dabei erhoben wir folgende Werte:

Datum	GE g%	Albumine rel.%	α_1 ,rel.%	Globuline α_2 ,rel.%	β , rel.%	γ ,rel.%
30.7.70	8,9	53,5	2,5	4,0	31,0	9,0
20.8.70	8,3	51,0	3,0	4,0	30,5	11,0
1.9.70	7,8	48,0	3,0	4,5	33,0	11,5
10.1.71	8,5	42,0	2,5	5,0	42,0	8,0
28.4.71	7,9	43,0	2,0	4,0	45,0	6,0
5.7.71	8,2	41,0	2,0	4,0	45,0	8,0

Bei allen Bildern der CAF-Elektrophorese fielen die hohen Werte der β -Globuline auf; es bestand ein M-Gradient im Bereich der β -Globulinfraktion. Daneben erhoben wir den Befund einer Hyperproteinaemie bei Verminderung der Albumine, hohen β -Globulinwerten und einer Hypo- γ -Globulinaemie.

In der Immunelektrophorese sicherten wir das Vorliegen von IgA-Paraproteinen im Blutserum; es handelte sich um den Typ Kappa bei Verminderung des IgM, des Albumins und des Transferrins.

Mit Hilfe der radialen Immundiffusion führten wir eine quantitative Immunglobulinbestimmung nach MANCINI durch. Die einzelnen Werte stellen sich wie folgt dar:

Datum	IgA mg%	IgG mg%	IgM mg%
10.8.70	6400	1350	45
28.4.71	6560	1050	42

Es fand sich also eine extreme Vermehrung von IgA bei etwa normalem IgG und einer deutlichen Verminderung von IgM.

Neben der quantitativen Bestimmung des IgA-Globulins im Blutserum, führten wir eine Mengenbestimmung des IgA im Extrakt des Tumorgewebes und zum Vergleich im Extrakt aus gesunder Haut durch (Methode: MEIERS, 1967).

Dabei fanden wir im Extrakt des Tumorgewebes 115 mg% IgA-Globulin, im Extrakt aus gesunder Haut 60 mg%. Im Tumor fand sich also fast eine doppelt so große Menge an IgA-Globulin als in der gesunden Haut.

Dabei gelang zusätzlich der immunoelektrophoretische Nachweis, daß das IgA-Globulin, das wir im Extrakt des Tumorgewebes gefunden haben, ein IgA-Paraprotein vom Typ Kappa ist.

Beim gleichen Patienten wurden mit Hilfe von Herrn Professor Dr. H.J. HORSTMANN, Physiologisch-chemisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, eine Ultrazentrifugen-Analyse des Serums vorgenommen und führte zu folgenden Ergebnissen:

Serum-Komponente	rel. %	Sedimentations-Koeffizient (S)
A (vornehmlich Albumin)	58,2	3,9
G (verschiedene Globuline)	40,6	5,6
M (Makroglobuline)	1,2	15,3

Beurteilung: Die Analyse zeigt eine starke Vermehrung der mit dem Sedimentationskoeffizient 5 bis 7 S sedimentierenden Serum-Proteine. Der normale relative Prozentanteil dieser zu den Globulinen gehörenden Proteinen liegt bei 12 bis 16 %.

Verlauf: Der Patient lehnte die vorgeschlagene Behandlung mit Cytostatica ab und verließ auf eigenen Wunsch die Klinik. Nach Auskunft des Hausarztes klagte der Patient in den folgenden Monaten über zunehmende, körperliche Schwäche und kam nach 15 Monaten der Entlassung unter dem Bild eines apoplektischen Insultes ad exitum.

Die epikritische Wertung dieses Falles von Plasmoreticulosarkomatose mit IgA-Paraproteinaemie kann nur in hypothetischer Weise erfolgen. Bemerkenswert erscheint jedoch unser Befund, daß wir im Hauttumor des Patienten - verglichen mit gesunder Haut des Patienten - einen erhöhten Anteil von IgA-Paraprotein nachweisen konnten.

Parallel dazu gelang es, eine IgA-Paraproteinaemie zu sichern, wobei wir in der radialen Immundiffusion extrem hohe Werte des IgA-Globulins erhalten haben. Diese Koinzidenz der Befunde legt den Schluß nahe, daß zwischen den Veränderungen des Serum-Proteins und zwischen dem Tumor enge Zusammenhänge bestehen.

Über den Entstehungsmechanismus eines spezifischen Hauttumors bei gleichzeitigem Vorliegen einer Paraproteinaemie gibt es geteilte Auffassungen:

Im Gegensatz zu älteren Auffassungen, wonach die Paraproteinaemie durch Transsudation und Ablagerung oder durch Speicherung der Paraproteine im Gewebe den tumorösen Prozeß hervorgerufen, wird heute angenommen, daß die wuchernden Plasmazellen und lymphoiden Zellen das Paraprotein selbst bilden (BRAUNSTEINER, 1959; DUTCHER, 1960; WUHRMANN u. MÄRKI, 1963; MEIERS, 1968).

Die Untersuchungen der Hautgeschwulst auf ihre mögliche Beteiligung an der Paraproteinbildung (Messung der Paraprotein-Konzentration im Gewebe nach MEIERS, 1968) ergaben das Vorliegen eines Konzentrationsgefälles von IgA vom Blutserum über den Tumorgewebeextrakt zur gesunden Haut des Patienten.

Dabei waren die Werte im Extrakt des Hauttumors doppelt so hoch als in der unveränderten Haut. Dieser Befund könnte als Zeichen einer Paraproteinbildung im Tumor selbst gedeutet werden.

Andererseits bleibt festzustellen, daß die extreme Höhe der Paraproteine vom Typ IgA-Kappa im Blutserum und die Knochenmarksbefunde an eine systemische Erkrankung denken lassen; in diesem Fall wäre der Hauttumor als eine spezifisch cutane Manifestation der paraproteinaemischen Plasmoreticulo-Sarkomatose zu betrachten.

Für letztere Deutung - der wir, besonders im Hinblick auf den Knochenmarksbefund, den Vorzug geben - spricht, daß 8 Monate nach Entfernung und Abheilung des Tumors unverändert hohe Werte der IgA gefunden wurden.

Die Beobachtung von PROSAD (1960) und MEIERS (1968), die vom Rückgang der Paraproteinaemie nach Entfernung des Tumors berichteten, konnten wir im vorliegenden Fall also nicht beobachten.

Abb. 9

Pat. S

AHS Pferd

NS



Abb. 10

Pat. S

Anti-IgA

NS



Abb. 11

Pat. S

Anti-BJP Typ Kappa

NS

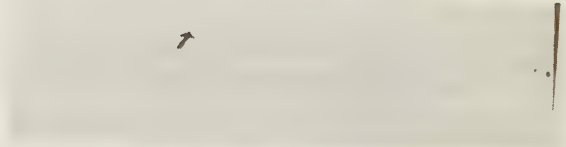


Abb. 12

Pat. S

Anti-IgG

NS



Abb. 13

Pat. S

AHS Pferd

Tumorgewebe



Abb. 14

Pat. S

Anti-IgA

Tumorgewebe



5) Kryptogenetische IgM-Paraproteinaemie bei rezidivierenden Erysipelen.

Bei dem Patienten Paul V. (Z.-K.Nr.: 566), 74 Jahre alt, bestanden zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits seit 3 bis 4 Jahren Beschwerden im Sinne einer Claudicatio intermittens, die vor 1 Jahr zur operativen Korrektur der arteriellen Durchblutungsstörungen im Becken- und Oberschenkelbereich geführt haben; ein halbes Jahr vor der Untersuchung in der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen trat im Bereich des rechten Innenknöchels ein kleines Ulcus auf, in den letzten 2 Wochen kam es am rechten Unterschenkel zu flammender Rötung der Haut, zu Juckreiz, zum Anschwellen und zu Spannungsgefühlen. Erhöhungen der Körpertemperatur wurden vom Patienten nicht registriert.

Befund: Weitgehend altersentsprechender internistischer Status; Zeichen eines Lungenemphysems, einer Rechtsherzbelastung, beginnender Parkinsonismus. Dermatologischerseits fielen die massive Schwellung des rechten Unterschenkels, die flammende Rötung und Erwärmung der Haut in diesen Bereichen auf. Es bestand ein 2-pfennigstückgroßes, ausgestanztes Ulcus am rechten Innenknöchel; die Lymphknoten in der Leistenbeuge rechts waren stark vergrößert, schmerzhaft. Status varicosus in beiden Unterschenkelbereichen, auf den distalen Oberschenkel übergreifend, poikilodermische Veränderungen der Haut des linken Unterschenkels, Fußpulse nicht sicher tastbar. Z.Zt. dieser Befunderhebung bestanden keine Temperaturerhöhungen. Das Vorliegen des Erysipels wurde durch eine extreme Erhöhung des Antistreptolysin-Titers auf 6400 I.E./ml Serum gesichert. Aufgefallen war unter den Laborwerten eine extreme Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit auf 120/130 mm n.W. Die CAF-Elektrophorese ergab folgende Werte: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 5,7 g% Albumine 53 rel.%, α_1 -Globuline 7 rel.%, α_2 -Globuline 14 rel.%, β -Globuline 17 rel.%, γ -Globuline 9 rel.%. Es bestand also bei einem niedrigen Gesamt-Eiweiß eine Dysproteinaemie im

Sinne einer Hypalbuminaemie, einer Hyper- α_1 - und α_2 -Globulinaemie, einer auffallend hohen Hyper- β -Globulinaemie und einer Hypo- γ -Globulinaemie.

Ein für eine Paraproteinaemie typischer M-Gradient fand sich nicht. Die Immunelektrophorese zeigte das Vorliegen einer IgM-Paraproteinaemie vom Kappa-Kettentyp. Daneben bestand eine Verminderung von IgA.

Die Feststellung der IgM-Paraproteinaemie wurde durch eine Kontrolluntersuchung durch Herrn Priv.Doiz.Dr. FATEH, I.Med.Klinik der Universität München, bestätigt.

Mit Hilfe der radialen Immundiffusion versuchten wir, die einzelnen Immunglobuline quantitativ zu erfassen. Dabei ergab IgA 68 mg%, IgG 2100 mg%. Die entsprechende Untersuchung bei IgM war aufgrund der exzessiven Vermehrung dieser Fraktion mit Hilfe der radialen Immundiffusion nicht zu erfassen.

In Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. H.J. HORSTMANN (Physiologisch-Chemisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg) wurde eine Ultrazentrifugen-Analyse des Serums durchgeführt und brachte folgendes Ergebnis:

Serum-Komponente	rel. %	Sedimentationskoeffizient (S)
A (vornehmlich Albumin)	81,4	3,6
G (verschiedene Globuline)	7,7	5,5
M (Makroglobuline)	10,9	13,4

Beurteilung: Die Makroglobuline sind auffällig vermehrt (normaler Streubereich $2,6 \pm 0,8$ rel.%). Es handelt sich jedoch nicht um typische WALDENSTRÖM-Makroglobuline, da deren S-Wert bei 19 und darüber liegt. Die G-Komponente ist in ihrem Relativanteil erheblich vermindert (Normalwert $13,9 \pm 2,3$).

Die Untersuchung des Sternalmarks ergab keinen Anhalt für das Vorliegen eines Myeloms oder eines Morbus WALDENSTRÖM (Priv.DoZ.Dr.K. SCHRICKER, Chirurgische Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg). Bei der epikritischen Würdigung dieser Krankengeschichte muß festgestellt werden, daß wir keine Ursache der Paraproteinaemie gefunden haben, da wir das Vorliegen einer Systemkrankheit ausschließen konnten. Die durch uns aufgezeigte IgM-Paraproteinaemie bei einem Patienten mit rezidivierenden Erysipelen muß daher als kryptogenetische Form einer Paraproteinaemie angesehen werden.

Abb. 15

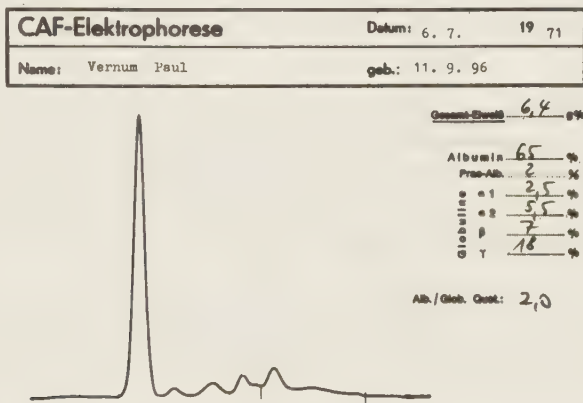


Abb. 16

Pat. S

Anti-IgM

NS



6) Kryptogenetische IgG-Paraproteinaemie bei einem andrologischen Patienten mit beidseitiger Hodendystrophie nach Kriegsverletzung.

Der Patient Wilhelm B. (Z.-K.Nr./ 1680), 56 Jahre alt, wurde im Rahmen unserer andrologischen Sprechstunde gutachterlich untersucht. Im 27. Lebensjahr Kriegsverletzung im Genitalbereich mit nachfolgenden Störungen der Vita sexualis. Vom 29. bis 46. Lebensjahr immer wieder Magengeschwüre; in den letzten 10 Jahren beschwerdefrei. Die übrige Eigenanamnese ist unauffällig.

Befund: 56-jähriger asthenischer Patient in gutem AZ und EZ; die orientierende internistische Untersuchung ergibt keine Auffälligkeiten; RR 150/80 mm Hg.

Bemerkenswert war eine livide Marmorierung der Haut an Händen und Füßen; daneben bestanden Zeichen eines Status varicosus - besonders im Bereich des rechten Beines - mit Pigmentablagerungen am rechten und linken Unterschenkel, geringer ausgeprägt auch in der Gegend der rechten Hüfte und im Unterbauch. Die übrige Haut war unauffällig.

Andrologischerseits fielen die spärliche Achsel- und Schambehaarung, die Verkleinerung beider Testes mit Konsistenzverminderung und die verkleinerte Prostata auf.

Entsprechend dem spermatologischen Befund wurde abschließend folgende fach-andrologische Diagnose gestellt; Fertilitätsstörung im Sinne einer Oligo-Astheno-Teratospermie, beiderseitige Hodendystrophie, Veränderungen im Sinne eines beginnenden Androgenmangelsyndroms.

Wir haben bei diesem Patienten mit Hilfe der CAF-Elektrophorese und der Immunelektrophorese eine Untersuchung der Serumproteine vorgenommen. Dabei kamen wir in der CAF-Elektrophorese zu folgenden Befunden: Gesamt-Eiweiß 7,4 g%, Albumine 59 rel.%, α_1 -Globuline

2 rel.%, α_2 -Globuline 5 rel.%, β -Globuline 7 rel.%,
 γ -Globuline 27 rel.%; im Elektrophoresebild bestand ein
M-Gradient im Bereich der γ -Globuline.

Bei der immunoelektrophoretischen Aufschlüsselung zeigte sich
ein IgG-Paraprotein vom Typ Kappa; weitere Auffälligkeiten
in der Immunelektrophorese bestanden nicht (s. Abb. 18 u. 19).

Abb. 17

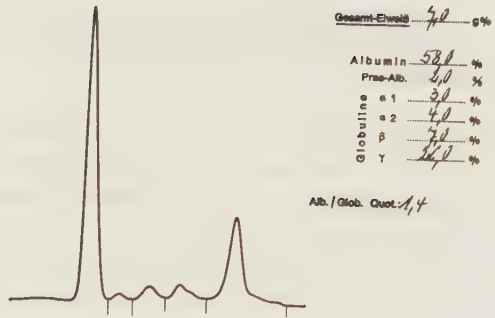


Abb. 18

Pat. S

AHS Pferd

NS

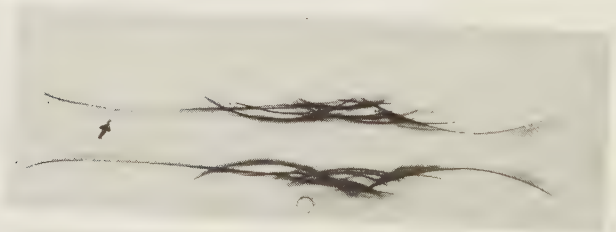


Abb. 19

Pat. S

Anti-BJP Typ Kappa

NS



Die Untersuchung des Sternalmarks und die röntgenologische Untersuchung des gesamten Skelettes ergaben keinen Anhalt für das Vorliegen einer Systemerkrankung oder umschriebene osteolytische Prozesse im Sinne eines Plasmocytoms.

Bei der abschließenden Wertung dieses Falles bleibt festzustellen, daß die andrologische Symptomatik unabhängig von den Veränderungen im Serum-Eiweiß ist. Es erscheint aber möglich, die diskreten, lividen, netzförmigen Hautveränderungen der vorliegenden Paraproteinaemie zuzuordnen. Da wir bei den bisherigen Untersuchungen keine Ursache für das Vorliegen der Paraproteinaemie gefunden haben, muß z.Zt. die Diagnose kryptogenetische IgG-Paraproteinaemie gestellt werden.

Es erscheint jedoch erforderlich, diesen Patienten in größeren Abständen zu untersuchen, um die Entwicklung einer Systemkrankheit bzw. eines Plasmocytoms auszuschließen.

7) Antikörpermangelsyndrom mit Arzneimittellexanthem.

Die Patientin Hildegard B. (Z.-K.Nr.: 1946), 27 Jahre alt, gibt an, daß sie in den letzten 15 Jahren rezidivierend an Bronchitis erkrankt ist; im 24. Lebensjahr erfolgte wegen einer Pleuritis bei bestehender Gravidität eine stationäre Krankenhausbehandlung. Wegen dieser Infektneigung wurde die Patientin, in den Monaten vor der stationären Aufnahme in der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen, mit Silomat[®], Bisolvomycin[®] und Gelonida[®] behandelt. Drei Tage vor der stationären Aufnahme traten punktförmige, rote Hautscheiden auf, die sich über den gesamten Körper ausbreiteten. Aus diesem Grunde Aufnahme in unserer Klinik.

Befund: 27-jährige Patientin in gutem AZ, EZ und KZ, bestehende Gravidität im 6. Lunarmonat; bei der orientierenden internistischen Untersuchung fiel eine leichte Dämpfung im linken unteren Thoraxbereich auf; daneben bestanden tastbare Lymphknotenvergrößerungen im Nacken, im Bereich des seitlichen Halses und unter dem Unterkiefer. Beim Mundstatus imponierte eine deutliche Blässe der Schleimhaut, es fand sich ein stark lückenhaftes, schadhaftes Gebiss im Unterkiefer; bemerkenswert war weiterhin, daß die Patientin eine Oberkiefervollprothese trug (27 Jahre alt!). Das Zahnfleisch war z.Zt. der Untersuchung bis auf diskrete Zeichen einer marginalen Parodontitis unauffällig.

Am Stamm und an den Extremitäten, sowie im Gesicht findet sich ein klein-maculöses, teilweise konfluierendes blass-rotes Exanthem. Die Hauterscheinungen sind diskret, Fieber besteht zu diesem Zeitpunkt nicht.

Auffällige Laborbefunde: BKS 21/27 mm n.W.; 4,3 Mill. Erythrocyten, HbE 31 $\gamma\gamma$; Eisen 14,2 $\gamma\%$, Eisenbindungskapazität 285 $\gamma\%$; Urinstatus: Albumin in Spuren, vereinzelte Bakterien.

Nach Abklingen der akuten Hauterscheinungen untersuchten wir die Patientin im Hinblick auf die vermutete Arzneimittelüberempfindlichkeit. Im Reibetest war Gelonida[®] positiv; der Lymphocytentransformationstest mit Bisolvomycin[®] ergab eine gesteigerte Stimulierbarkeit bei Ausbleiben der Steigerung bei Zugabe von Gelonida[®].

Im Zuge des stationären Aufenthaltes kam es zu einer akuten Verschlimmerung der chronischen Bronchitis, die eine Verlegung der Patientin in die Abteilung für klinische Immunologie des Universitäts-Krankenhauses Erlangen-Nürnberg erforderlich machte.

Bei der Durchuntersuchung der Patientin in unserer Klinik überprüften wir das Serum-Eiweißbild mit Hilfe der CAF-Elektrophorese, der Immuoelektrophorese und der quantitativen Immundiffusion. Dabei kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

CAF-Elektrophorese: Gesamt-Eiweiß 5,7 g%, Albumine 65 rel.%, α_1 -Globuline 7 rel.%, α_2 -Globuline 12 rel.%, β -Globuline 11 rel.%, γ -Globuline 5 rel.%. Es bestand also eine ausgeprägte Dysproteinämie mit extremer Hypo- γ -Globulinaemie bei erhöhten α_1 - und α_2 -Globulinwerten.

In der Immuoelektrophorese zeigte sich, daß die 3 Immunglobuline vollständig fehlten (s.Abb. 21).

Bei der quantitativen Aufschlüsselung der Immunglobuline mit Hilfe der radialen Immundiffusion nach MANCINI waren IgA, IgG und IgM nicht nachweisbar.

Weitere Untersuchungen nach Vorliegen der Serum-Eiweißbefunde:

1. Beurteilung des Knochenmarks (Priv.Doiz.Dr. K. SCHRICKER, Chirurgische Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg):
Infektmark bei praktisch fehlenden Plasma- und Reticulumzellen und nur ganz vereinzelt Lymphocyten.

2) ASL-Titer: weniger als 25 I.E. pro ccm Serum.

Weitergehende diagnostische Maßnahmen mit Bestimmung der Tuberkulinschwelle, Rektumbiopsie, Dünndarmbiopsie konnten wegen des sich verschlechterten Allgemeinzustandes der Patienten nicht durchgeführt werden.

Bei epikritischer Würdigung dieses Falles von A- γ -Globulinaemie bei Arzneimittlexanthem ergibt sich folgende Deutungsmöglichkeit: Die Patientin litt über mehrere Jahre an Bronchitiden und stand immer wieder in ärztlicher Betreuung. Im Zuge einer entsprechenden antibakteriellen Therapie mit Bisolvomycin[®], Gelonida[®] und Silomat[®] entwickelte die Patientin ein Arzneimittlexanthem, das sie in die klinische Behandlung der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen führte. Hier erfolgte die Sicherung eines Antikörpermangelsyndroms, das alle 3 Immunglobulinfraktionen betraf. Dieser Befund erklärt die anamnestisch gesicherte Resistenzschwäche der Patientin gegen bakterielle Infektionen.

A- γ -Globulinaemien sind der Ausdruck humoraler Immundefekte. Dabei kann die extreme Verminderung der Gammaglobuline entweder durch erhöhten Verbrauch der Immunglobuline oder durch eine gestörte Synthese der Eiweißkörper hervorgerufen sein. Des weiteren ist eine Form der A- γ -Globulinaemie bekannt, bei der ein zellulärer Defekt zu humoralen Immundefekten führt. Nach HTTZIG (1961) fehlen bei dieser Form der A- γ -Globulinaemie die Anlagen der Plasmazell- und Lymphocytenreihe bzw. der gemeinsamen lympho-reticulären Stammzelle; KUMFERT (1970) prägte dafür den Begriff "lympho-plasmocytäre Dysgenese".

Das Auftreten des Arzneimittlexanthems deutet darauf hin, daß humorale Antikörper gebildet werden können; es ist jedoch bekannt, daß geringe Mengen von Antikörpern bereits zur Auslösung eines Arzneimittlexanthems führen können (HENNEMANN, 1969). Der humorale Immundefekt kann also stark ausgeprägt sein, minimale Immunglobulinmengen können dennoch zum Bild humoral bedingter Arzneimittelreaktionen führen.

Der positive Reibetest auf Gelonida[®] und die normale Stimulierbarkeit der Lymphocyten bei gesteigerter Stimulierbarkeit der Lymphocyten nach Gabe von Bisolvomycin[®] deuten darauf hin, daß auch zelluläre Abwehrmechanismen bei der Patientin ablaufen können.

Die Ursache der A- γ -Globulinaemie unserer Patientin konnten wir noch nicht aufklären. Ob diese A- γ -Globulinaemie durch einen exzessiven Verbrauch der Immunglobuline oder durch eine Synthesestörung hervorgerufen^{ist}, bedarf weiterer diagnostischer Abklärung.

Abb. 21

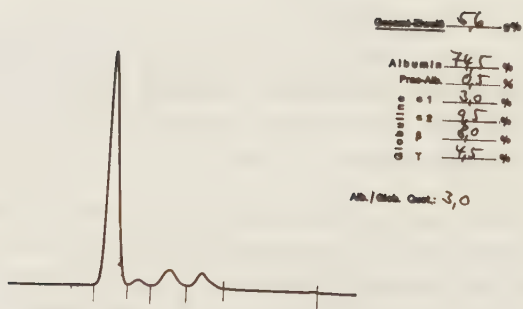


Abb. 22

NS

AHS Pferd

Pat. S



Abb. 23

NS

Anti-Img

Pat. S



4.

DISKUSSION

Das Interesse der Dermatologie am Serum-Eiweißbild des Blutes beruht darauf, daß zahlreiche Hauterkrankungen zu Veränderungen des Blut-Eiweißbildes führen, andere Hauterkrankungen wieder durch Veränderungen des Blut-Eiweißbildes hervorgerufen sind oder daß Hauterkrankung und pathologisches Serum-Eiweißbild Ausdruck einer internistischen Erkrankung sind. Kurz nach der Jahrhundertwende wurde in ersten Untersuchungen der Proteingehalt bei Dermatosen untersucht (TÖRCK u. VAS, 1900; KREIBICH u. POLLAND, 1905; BLOCH, 1910; KREIBICH, 1914).

Durch die Entwicklung der Elektrophorese, der Ultrazentrifuge und schließlich immunologischer Verfahren wie der Immunelektrophorese und der radialen Immundiffusion nach MANCINI wurde eine genaue Aufschlüsselung der Serum-Proteine möglich. Die Untersuchungsmethoden fanden schnell Eingang in die Dermatologie und führten zur Erarbeitung größerer Befundzusammenstellungen (ROBERT, 1948; LEVER, 1950/1952; LEINBROCK, 1951/1952; RÖCKL u. JAROSCHKA, 1953/1953; NORMAN, 1954; FELDAKER et al., 1956). Dabei galt besonders das Bemühen von HERRMANN (1960/1961), BREHM (1964/1965) und MEIERS (1969) der systematischen Analyse der Serum-Eiweißbilder mit Hilfe der Immunelektrophorese und der radialen Immundiffusion. Die Beschreibung von Befunden im Serum-Eiweißbild bei dermatologischen und internistischen Erkrankungen ist noch nicht abgeschlossen, da die modernen Untersuchungsmethoden, wie z.B. Immunelektrophorese und quantitative Bestimmung der Serum-Proteine immer wieder zu neuen Ergebnissen führen. Damit werden die Beziehungen zwischen Dermatosen und dem Gesamtorganismus besser überschaubar. Zur weiteren Ergänzung der bisher in der Literatur mitgeteilten Befunde legen wir die Ergebnisse unserer Untersuchungsreihe vor und diskutieren sie im Hinblick auf das Schrifttum. Eine einleitende systematische Übersicht über Veränderungen im Serum-Eiweißbild soll das Verständnis unserer Befunde erleichtern.

Vom 1.2.1969 bis 31.12.1971 untersuchten wir bei 3743 Patienten der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen das Serum-Eiweißbild und führten dabei 4659 CAF-Elektrophoresen, 785 Immunelektrophoresen und 350 quantitative Bestimmungen der Serum-Proteine mittels der radialen Immundiffusion nach MANCINI durch. Darüber hinaus wurden in einem Teil der Fälle weitere eiweißanalytische Untersuchungen durchgeführt, wie z.B. Sia-Test, Kochprobe zum Nachweis von Bence-Jones-Eiweiß, Bestimmung des Kryoglobulins, Bestimmung des Kryofibrinogens. In einem ersten Arbeitsgang bestimmten wir bei 70 klinisch gesunden Personen im Alter von 18 bis zu 50 Jahren das Gesamt-Eiweiß im Blutserum und führten eine CAF-Elektrophorese durch. Die dabei erhaltenen Mittelwerte definierten wir - unter Berücksichtigung der Standard-Abweichungen - als die Normalwerte unserer Untersuchungsmethode. Sie stimmen weitgehend - auch im Hinblick auf die Standard-Abweichung - mit dem von KNEDEL (1968) angegebenen Werten überein.

Die leichten Abweichungen erklären sich daraus, daß es für jeden Untersucher biologischer Daten schwierig ist, einen Normalwert zu definieren, da naturgemäß die Auswahl der zu messenden Ereignisse (in unserem Fall die Auswahl der zu untersuchenden Kontrollpersonen) mehr oder weniger zufällig erfolgt. Darüber hinaus dürfte auch die Altersverteilung der Untersuchungspersonen einen Einfluß auf die ermittelten Normalwerte ausüben, da das Serum-Proteinbild beim Kind, beim Erwachsenen und im höheren Lebensalter voneinander abweicht (WUHRMANN u. MÄRKI, 1963).

Bei 40 gesunden Probanden bestimmten wir mit Hilfe der einfachen radialen Immundiffusion nach MANCINI die Menge der Immunglobuline. Wir erhielten für IgG einen Mittelwert von 1285 mg%, für IgA von 221 mg% und für IgM 130 mg%. Bei einem Vergleich mit der von MARGHESCU u. BRAUN-FALCO (1970) aufgestellten Zusammenstellung der Ergebnisse verschiedener Autoren zeigt sich, daß unsere "Normalwerte" den Mittelwerten aus allen literarischen Angaben durchaus nahekommen (IgG 1298 mg%, IgA 262 mg%, IgM 163 mg%); unsere Zahlenangaben liegen jedoch bei allen 3 Immunglobulinen etwas niedriger als diese Mittel-

werte aus allen literarischen Angaben. Dies ist bei genauer Analyse der Zusammenstellung von MARGHESCU u. BRAUN-FALCO durchaus verständlich, da auch die von den einzelnen Autoren angegebenen Normalwerte etwas voneinander abweichen, ein Moment, das wiederum von der Zusammensetzung des "Normalkollektivs" abhängig sein dürfte.

Bei 3743 unausgewählten Patienten führten wir zu Beginn der Betreuung in unserer Klinik eine CAF-Elektrophorese durch und fanden dabei bei 3107 Patienten (78,8 %) Veränderungen des Serum-Eiweißbildes. Am häufigsten fanden sich eine Erhöhung der γ -Globuline und entsprechend eine Verminderung der Albumine; in etwa 1/4 der Fälle waren die α_2 -Globuline vermehrt, etwas weniger häufig fand sich eine Zunahme der β -Globuline und der α_1 -Globuline. Diese summarische Darstellung der Ergebnisse erlaubt noch keine gezielte Interpretation; dies ist der Aufschlüsselung der Ergebnisse im Serum-Eiweißbild bei verschiedenen dermatologischen Krankheitsbildern vorbehalten.

Die große Zahl von Störungen im Serum-Eiweißbild, die wir bei unseren dermatologischen Patienten gefunden haben, rechtfertigt es, die Diagnostik auf die Untersuchung des Serum-Eiweißbildes auszuweiten, um dadurch weitere Aufschlüsselungen über die jeweils bestehende Krankheit und über den Krankheitszustand zu erreichen.

Bei 14 definierten dermatologischen Erkrankungen untersuchten wir alle Patienten, die im Zeitraum vom 1.2.1969 bis 31.12.1971 an der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen behandelt wurden und bildeten 14 - nach Diagnosen zusammengestellte - Kollektive. Die dabei erhaltenen Ergebnisse verglichen wir mit unseren Normalwerten.

Im Einzelnen handelte es sich um folgende 14 Krankheitsgruppen:

1) Akrodermatitis chronica atrophicans (PICK, HERXHEIMER und HARTMANN).

Bei den 18 von uns untersuchten Patienten mit dieser Erkrankung fanden wir - bei Betrachtung aller Patienten als ein einheitliches Kollektiv - eine mäßig ausgeprägte Hypalbuminaemie bei einer deutlichen, mit einer Signifikanz von $p \leq 0,003$ zu sichernden Erhöhung der γ -Globuline. Bei 8 dieser Patienten untersuchten wir zusätzlich das Serum-Eiweißbild mit Hilfe der Immunelektrophorese und fanden dabei 6-mal eine Erhöhung von IgM, 5-mal eine Erhöhung von IgG. So läßt sich feststellen, daß die in der CAF-Elektrophorese gefundene γ -Globulinerhöhung in erster Linie durch eine Zunahme von IgM und IgG verursacht wird. Diese von uns gefundene Konstellation im Serum-Eiweißbild ist den Veränderungen vergleichbar, wie man sie bei einer chronischen Entzündung findet. Alle 12 Frauen und 6 Männer unseres Patientenkollektivs mit Akrodermatitis chronica atrophicans zeigten bereits das atrophische Stadium; das entzündlich-ödematöse Stadium war zum größten Teil abgeklungen. So ist es verständlich, daß wir bei den eiweiß-elektrophoretischen Untersuchungen das Bild chronischer Entzündungen vorfanden. Ein für dieses Krankheitsbild - besonders für das atrophische Stadium - typisches Serum-Eiweißbild läßt sich nicht aufzeigen.

2) Arzneimittlexanthem

Bei den 25 von uns untersuchten Patienten mit dieser Diagnose fanden wir eine Dysproteinaemie mit Verminderung der Albumine bei einer Vermehrung der α_2 -Globuline. 10 dieser Patienten wurden zusätzlich mit Hilfe der Immunelektrophorese untersucht; 5-mal fanden wir dabei eine Vermehrung des α_2 -Haptoglobins, 5-mal des Coeruloplasmins und 5-mal des α_2 -Lipoproteids; in 4 weiteren Fällen war β -1-C/A-Globulin erhöht. Bei der quantitativen Aufschlüsselung der Immunglobuline zeigte sich 5-mal eine Erhöhung von IgA, während IgG und IgM bei einzelnen Patienten erhöht, bei anderen Patienten vermindert waren.

Die Patienten mit Arzneimittelexanthem kamen durchwegs im akuten bzw. subakuten Krankheitszustand zur klinischen Aufnahme. So zeigen sich auch in der CAF-Elektrophorese die typischen Hinweise für akut-entzündliche Vorgänge - in erster Linie eine Erhöhung der α_2 -Globuline. In gleicher Weise fanden wir in der Hälfte der von uns untersuchten Fälle eine Vermehrung der α -Globulinfraktionen in der Immunelektrophorese, die für akut-entzündliche Vorgänge richtungsweisend sind.

Bei den Immunglobulinen ließ sich keine eindeutige Tendenz aufzeigen, in 50 % der Fälle bestand jedoch eine Erhöhung von IgA.

In Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur kann bei diesem Krankheitsbild die Elektrophorese und die Immunelektrophorese keinen typischen Befund erbringen; zur Feststellung der Akuität des Krankheitsprozesses dienen jedoch die Zeichen akuter Entzündung.

3) Erythema exsudativum multiforme

Bei den 11 Patienten mit Erythema exsudativum multiforme findet sich in der CAF-Elektrophorese eine deutliche Erhöhung der α_1 - und der α_2 -Globuline. Bei den 10 mit Hilfe der Immunelektrophorese untersuchten Patienten bestand 10-mal eine Vermehrung des α_2 -Haptoglobins, 7-mal eine Zunahme des α_2 -Coeruloplasmins und des β -1-c/A-Globulins. In der Hälfte der Fälle war IgA vermehrt.

Die Patienten mit Erythema exsudativum multiforme kamen im akut-entzündlichen Stadium ihrer Dermatoze zur stationären Aufnahme. So ließ sich auch bei diesen Patienten in den zu Beginn des stationären Aufenthaltes durchgeführten Analysen des Serum-Eiweißbildes die charakteristische Konstellation für akut-entzündliche Vorgänge aufzeigen.

4) Vasculitis allergica cutis superficialis RUTTER

Wir hatten Gelegenheit, 26 Patienten mit dieser Dermatose mit Hilfe der CAF-Elektrophorese zu untersuchen. Im Vordergrund der Befunde standen wiederum eine Erhöhung der α_1 - und der α_2 -Globuline, in einem geringeren Maße eine Zunahme der β - und der γ -Globuline, bei einer bestehenden Hypalbuminaemie.

Immunoelektrophoretisch wurden 12 Patienten untersucht; dabei ergab sich in 10 Fällen eine Erhöhung des α_2 -Haptoglobins, in 8 Fällen eine Zunahme des α_2 -Glykoproteins, in 6 Fällen eine Vermehrung des α_2 -Coeruloplasmins. Darüber hinaus war in 50 % der untersuchten Patienten das α_2 -Makroglobulin vermehrt.

Eine Vasculitis allergica läßt sich durchaus als "Zweitkrankheit" auffassen; das sich an den kleinen Gefäßen abspielende allergische Geschehen wird als infektiionsallergisch oder medikamentenbedingt aufgefaßt. Entsprechend diesem Ablauf des Krankheitsbildes gehen dem allergischen Geschehen zumeist andere Erkrankungen voraus. Dementsprechend überlagern sich die Befunde im Serum-Eiweißbild bei Vasculitis allergica.

Einerseits finden sich mit einer Erhöhung der α_1 - und α_2 -Globuline bzw. des α_2 -Glykoproteids, des α_2 -Haptoglobins, des α_2 -Coeruloplasmins und α_2 -Makroglobins Zeichen akuter Entzündung, die durchaus dem akut-entzündlichen Stadium der Vasculitis allergica zugeordnet werden können. Andererseits findet sich eine Vermehrung der β - und γ -Globuline (IgA, IgG) und damit ein Zeichen chronisch-entzündlicher Verlaufsformen. Die Vermehrung der Immunglobuline kann aber auch als Hinweis auf eine gesteigerte Antikörper-Synthese im Rahmen einer Immun-Reaktion gedeutet werden (HEREMANS, 1959).

Entsprechend der Zunahme der Globuline findet sich eine Verminderung der Albumine.

Unsere Untersuchungen bestätigen die Angaben in der Literatur, daß für das Krankheitsbild Vasculitis allergica keine typischen Serum-Eiweißveränderungen aufzeigbar sind. Die Interpretation der Befunde ist im einzelnen dadurch erschwert, daß sich das allergische Geschehen auf eine Vorerkrankung aufpflanzt, so daß das Serum-Eiweißbild von mehreren Seiten beeinflußt wird.

5) Dermatitis herpetiformis DUHRING

Wir untersuchten 8 Patienten mit Dermatitis herpetiformis DUHRING und fanden in der CAF-Elektrophorese - in Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur - nur gering ausgeprägte Zeichen einer Dysproteinaemie; die Dysproteinaemie bestand in einer Vermehrung der α_1 -Globuline bei einer diskreten Hypoproteinaemie. Die immunoelektrophoretischen Untersuchungen waren unauffällig.

Die Deutung unserer Befunde erscheint schwierig. Vielleicht hängt die Hypoproteinaemie mit enteralen Resorptionsstörungen zusammen, wie sie vereinzelt bei der Dermatitis herpetiformis DUHRING diskutiert werden (MARKS et al., 1966; FRASER et al., 1967; FRY et al., 1967; van TONGEREN et al., 1967; HOBBS und HEPNER, 1966, 1968; MEYERSON und STAGNONE, 1969).

6) Pemphigus vulgaris

Im Verlauf der Untersuchungsserie analysierten wir das Serum-Eiweißbild bei 22 Patienten mit Pemphigus vulgaris. Die Patienten kamen durchwegs mit frischen Effloreszenzen zur stationären Aufnahme. In der CAF-Elektrophorese fand sich eine Dysproteinaemie mit einer Zunahme der α_1 - und α_2 -Globuline, einer deutlichen Abnahme der Albumine und einer Verminderung des Gesamt-Eiweißes. Immunelektrophoretisch wurde in 7 der 10 untersuchten Fälle eine Erhöhung des β -1-C/A-Globulins, 5-mal eine Zunahme des α_2 -Haptoglobins gefunden. IgA war 6-mal vermehrt, IgG in 4 Fällen vermindert.

Die Patienten wurden durchwegs untersucht, während frische Hauterscheinungen dieser bullösen Dermatoze bestanden. Entsprechend diesem akut-entzündlichen Vorgang finden sich in der CAF-Elektrophorese eine Zunahme der α_1 - und der α_2 -Globuline. Da gleichzeitig über die blasigen Erosionen der Haut Serum-Eiweißverluste auftreten, kommt es zur Verminderung der Albumine bei gleichzeitiger Verminderung des Gesamt-Eiweißes.

Bemerkenswert erscheint im Hinblick auf die klinische, differential-diagnostische Abgrenzung des Pemphigus vulgaris von der Dermatitis herpetiformis DUHRING - zweier bullöser Dermatosen -, daß bei der Dermatitis herpetiformis DUHRING nur diskrete Zeichen einer Dysproteinaemie bestehen, während beim Pemphigus vulgaris das Serum-Eiweißbild deutlich verändert ist.

7) Malignes Melanom

Die dermatologische Universitätsklinik Erlangen ist der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für das maligne Melanom angeschlossen. Daher hatten wir die Möglichkeit, ein großes Krankengut mit malignem Melanom zu untersuchen. In der CAF-Elektrophorese bestanden - bei Betrachtung aller Patienten als einheitliches Kollektiv - nur diskrete Zeichen einer Dysproteinaemie; sie bestand in erster Linie in einer Zunahme der α_1 -Globuline. Immunelektrophoretisch wurden 25 Patienten untersucht; nur in Einzelfällen bestand eine Vermehrung des α_2 -Haptoglobins und des α_2 -Coeruloplasmins sowie der Zunahme des β -1-C/A-Globulins.

So läßt sich also feststellen, daß keine für ein malignes Melanom typischen Veränderungen im Serum-Eiweißbild auftreten.

Diese Aussage gilt jedoch nur so lange, wie das maligne Melanom als umschriebener tumoröser Prozess aufgefaßt werden kann. Bei einer generalisierten Metastasierung bestehen im Serum-Eiweißbild typische "Tumorzeichen". 3 Patienten mit einer generalisierten Metastasierung eines malignen Melanoms haben wir über einen mehr-

monatigen Zeitraum verfolgt. In allen drei Fällen bestand eine deutliche Dysproteinaemie mit einer Verminderung des Gesamt-Eiweißes, einer Hypalbuminaemie bei α_1 - und α_2 -Vermehrung. Die Vermehrung der α_2 -Globuline hielt über einen längeren Zeitraum an, im Finalstadium kam es zum Abfall dieser Globulinfraktion. Bei allen 3 Patienten war das β -1-C/A-Globulin vermehrt; in Übereinstimmung mit der Literatur könnte dies ein Hinweis für das Bestehen einer Metastasierung sein.

8) Porphyria cutanea tarda

13 Patienten mit Porphyria cutanea tarda wurden mit Hilfe der CAF-Elektrophorese untersucht. Die dabei gefundene Dysproteinaemie bestand in einer Erhöhung der α_1 -, α_2 -, der β - und der γ -Globuline, bei entsprechender Verminderung der Albumine. Immunelektrophoretisch (6 Patienten) fand sich in 4 Fällen eine Vermehrung von IgA, in 3 Fällen eine Zunahme von IgM.

Alle unsere Untersuchungen des Serum-Eiweißbildes erfolgten vor Einleitung einer Therapie, also auch vor dem ersten Aderlaß.

Bei den Patienten mit Porphyria cutanea tarda wird häufig ein Leberparenchymschaden gefunden; wir konnten bei allen 13 untersuchten Patienten eine Hepatopathie nachweisen. Dementsprechend werden Veränderungen im Serum-Eiweißbild sowohl durch den Leberparenchymschaden als auch durch die akut-entzündlichen Vorgänge der Lichtdermatose bestimmt. Die Verminderung der Albumine bei gleichzeitiger Erhöhung der γ -Globuline und auch der β -Globuline können als Ausdruck des Leberparenchymschadens gedeutet werden.

Die Vermehrung der α_1 - und α_2 -Globuline sind Zeichen der akuten Entzündung.

9) Lupus erythematoses integumentalis

Wir untersuchten 17 Patienten mit Lupus erythematoses integumentalis mit Hilfe der CAF-Elektrophorese und fanden, bei Betrachtung des Gesamtkollektivs, eine Dysproteinaemie, die in einer Hypalbuminaemie, einer Vermehrung der α_2 - und der γ -Globuline bestand. Immunelektrophoretisch wurde bei 8 Patienten 6-mal eine Vermehrung von IgA, 5-mal eine Vermehrung von IgG gefunden. Im akuten Schub der Dermato-se besteht eine Verminderung des β -1-C/A-Globulins; bei 2 unserer Patienten konnten wir das ebenfalls aufzeigen.

Die Hypalbuminaemie und die Hyper- γ -Globulinaemie sind als Zeichen chronischer Entzündung beim Lupus erythematoses deutbar. In Übereinstimmung mit der Literatur ist die Verminderung des β -1-C/A-Globulins ein wertvolles Kriterium zur Überprüfung der Akuität des Krankheitsverlaufes.

10) Dermatomyositis

Bei 7 Patienten mit Dermatomyositis untersuchten wir die CAF-Elektrophorese. Dabei fand sich eine ausgeprägte Dysproteinaemie mit einer Verminderung des Albumins, einer Vermehrung der α_1 - und α_2 -Globuline sowie einer starken Zunahme der γ -Globuline. Das Gesamteiweiß war insgesamt vermindert. Alle diese Befunde waren bei Betrachtung unserer Patienten als einheitliches Kollektiv, signifikant.

4 Patienten wurden zusätzlich immunelektrophoretisch untersucht; in allen 4 Fällen waren IgA und IgG vermehrt; 3-mal fand sich eine Zunahme des α_2 -Haptoglobins, des α_1 -Seromucoids und 2-mal eine Vermehrung des β -1-C/A-Globulins. In allen 4 Fällen mit Erhöhung von IgA wurde ein Tumor gesichert.

Die starke Ausprägung der Dysproteinaemie mit Hypoproteinaemie, Hypalbuminaemie, Vermehrung der α_1 - und α_2 -Globuline sowie des γ -Globulins sind Ausdruck der systemischen Erkrankung, wobei die Patienten durchwegs einen schwerkranken Eindruck machten. Dabei lassen sich die Zunahme der α_1 - und α_2 -Globuline als Zeichen der bestehenden "Myositis" deuten, die Hypoproteinaemie bei Hypalbuminaemie und Hyper- γ -Globulinaemie könnten Hinweise auf das Bestehen maligner Tumoren geben.

11) Progressive Sklerodermie

Wir konnten 6 Patienten mit progressiver Sklerodermie mit Hilfe der CAF-Elektrophorese untersuchen; in allen Fällen fanden wir ein normales Serum-Eiweißbild. In allen 6 Fällen wurde zusätzlich eine Immunelektrophorese durchgeführt, dabei war 5-mal IgM vermehrt, 4-mal fand sich eine Zunahme von α_2 -Haptoglobin.

Alle 6 Patienten kamen im Stadium sclerosum der Dermatoze zur Untersuchung; das ödematöse Stadium war bereits abgeklungen. Entsprechend ist es verständlich, daß in der CAF-Elektrophorese keine auffälligen Veränderungen gefunden werden. Bei der Deutung der immunelektrophoretischen Befunde muß wegen der geringen Zahl der untersuchten Fälle Zurückhaltung geübt werden. Auffällig erscheint es dennoch, daß in 5 unserer 6 untersuchten Fälle IgM vermehrt war.

12) Sarkoidose

Bei den 6 von uns untersuchten Fällen mit Sarkoidose war 5-mal allein die Haut befallen, in einem 6. Fall konnten neben dem Hautbefund Manifestationen der Erkrankung an inneren Organen nachgewiesen werden. Bei Betrachtung dieser 6 Patienten als Gesamtkollektiv fanden wir in der CAF-Elektrophorese nur Zeichen

einer leichten Dysproteinaemie mit einer Zunahme der α_2 -Globuline. Die Immunelektrophorese, die wir bei 4 dieser Fälle durchführten, ergab ein uncharakteristisches Bild.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß die Sarkoidose - wenn sie auf umschriebene Bezirke der Haut beschränkt bleibt - keine charakteristischen Veränderungen im Serum-Eiweißbild hervorruft.

13) Psoriasis vulgaris

100 Fälle von Psoriasis vulgaris wurden mit Hilfe der CAF-Elektrophorese untersucht. Eine Auswahl nach Geschlecht und Alter erfolgte nicht; die Psoriasis war in allen Fällen so ausgedehnt, daß eine stationäre Behandlung erforderlich war. Der Akuitätsgrad der Dermato- und die Ausprägung der Psoriasis gingen nicht gesondert in die Untersuchung ein. Herausgehoben werden jedoch 6 Patienten mit Psoriasis arthropathica.

In der CAF-Elektrophorese bestand eine Dysproteinaemie mit einer Vermehrung der α_1 -, der α_2 - und der β -Globuline. Das Gesamt-Eiweiß war normal. Immunelektrophoretisch fanden sich eine Erhöhung von α_2 -Haptoglobin, eine Zunahme des α_2 -Makroglobulins und des α_2 -Coeruloplasmins und vor allem eine Vermehrung des β -1-C/A-Globulins.

Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit den Berichten in der Literatur. Die dysproteinaemischen Veränderungen in der CAF-Elektrophorese und die Veränderungen in der Immunelektrophorese sind alles Ausdruck akut-entzündlicher Vorgänge im Organismus. In diesem Sinne deuten sie auf den Akuitätsgrad der Psoriasis.

Bei 6 Patienten mit Psoriasis arthropathica führten die immun-
elektrophoretischen Untersuchungen zu folgendem Ergebnis: 4-mal war α_2 -Haptoglobin, Coeruloplasmin und α_2 -Makroglobulin erhöht, bei 3 Patienten war β -1-C/A-Globulin vermehrt. 5-mal bestand eine

Vermehrung von IgA, 2-mal von IgG; in einem Fall war IgM vermindert. Während also in der Literatur immer wieder berichtet wird, daß bei Psoriasis arthropathica IgM vermindert ist, konnten wir diesen Befund nur bei einem unserer 6 untersuchten Patienten aufzeigen.

14) Mykosis fungoides

11 Fälle mit Mykosis fungoides konnten wir mit Hilfe der CAF-Elektrophorese untersuchen; die dabei gefundene Dysproteinaemie bestand in einer Verminderung des Gesamt-Eiweißes, in einer Hypalbuminaemie bei einer Vermehrung des α_1 - und des α_2 -Globulins. Immunelektrophoretisch wurden 7 Patienten untersucht; auffällige Befunde wurden dabei nicht erhoben.

Unsere untersuchten Fälle von Mykosis fungoides befanden sich im infiltrativen bzw. im Übergang zum mykosidischen Stadium (Stadium II bis III). Die Untersuchungen wurden immer vor Beginn der Therapie durchgeführt. Entsprechend dem Schweregrad des Krankheitsverlaufes und dem Stadium II/III fand sich eine mehr oder weniger ausgeprägte Dysproteinaemie. Dabei lassen sich die Verminderung des Gesamt-Eiweißes und die Hypalbuminaemie im Rahmen des Tumorgeschehens deuten, die Vermehrung des α_1 - und des α_2 -Globulins könnte auf regressive Vorgänge (Zellzerfall im Zuge des Tumorgeschehens) zurückgeführt werden; daneben besteht aber auch die Deutungsmöglichkeit, daß α_1 -, α_2 -Globulinerhöhung Ausdruck entzündlicher Vorgänge ist.

Bei den von uns durchgeführten 4659 CAF-Elektrophoresen und den 785 Immunelektrophoresen fanden sich 5-mal Paraproteine und 1 Fall von A- γ -Globulinaemie. In ausführlichen Kasuistiken sind diese 6 Fälle besprochen. 3 dieser Fälle waren Formen kryptogenetischer Paraproteinaemien, in einem Fall wiesen die Paraproteine auf das Bestehen eines Plasmocytoms hin und im 5. Fall bestand eine maligne Paraproteinaemie mit Plasmoreticulosarkomatose.

Bei einer zusammenfassenden Beurteilung unseres Untersuchungsmaterials kann festgestellt werden, daß die meisten Dermatosen mit Veränderungen im Serum-Eiweißbild einhergehen, daß sich dysproteinaemische Zustandsbilder entwickeln. Dabei lassen sich keine für eine bestimmte Dermatoze typischen Serum-Eiweißkonstellationen aufzeigen. Es bestehen aber charakteristische Bilder im Serum-Eiweiß, die für bestimmte Dermatosengruppen kennzeichnend sind. Dabei entsprechen sich in etwa das Ausmaß der dysproteinaemischen Zustandsbilder und die pathologischen Veränderungen in der Haut, so sind z.B. je nach der Ausdehnung eines exsudativen Prozesses - etwa im Rahmen eines Pemphigus vulgaris - die dysproteinaemischen Verschiebungen unterschiedlich stark entwickelt, es kommt zu mäßiger bis stärkerer Hypalbuminaemie und Hypoproteinaemie.

Bemerkenswert ist weiterhin, daß Dermatosen, die mit akuten und subakuten Entzündungsreaktionen der Haut einhergehen, zu typischen Veränderungen des Serum-Eiweißbildes führen. Es kommt dabei fast immer zu einer Erhöhung der α_2 -Globuline, gelegentlich zu einer Erhöhung der α_1 -Globuline bei leichter oder starker Hypalbuminaemie. Besonders deutlich läßt sich dies beim Pemphigus vulgaris, beim Erythema exsudativum multiforme aufzeigen. Andere akute bis subakut ablaufende Entzündungsreaktionen zeigen zusätzlich eine Erhöhung der γ -Globuline, wie wir sie z.B. bei der Dermatomyositis gefunden haben.

Bei subakuten bis chronisch-entzündlichen Dermatosen, bei denen die Entzündungsreaktionen mehr oder weniger stark abgeklungen sind, die auch häufig durch Sekundärinfektionen oder chronische Infekte (z.B. Harnwegsinfekt) unterhalten werden, kommt es zu einer mäßig^{en} bis starken Hypalbuminaemie mit inverser Hyper- γ -Globulinaemie. Daneben können mehr oder weniger stark ausgeprägte Zeichen subakuter Entzündungsvorgänge mit Erhöhung der α_2 -Globuline, β -Globuline bestehen. Als Beispiel für diese Krankheitsgruppe sei die Vasculitis allergica superficialis RUTTER angeführt.

Andererseits sind z.B. bei der Akrodermatitis chronica atrophicans - einer chronischen Dermatoze - im Zustand der Atrophie die entzündlichen Veränderungen bereits weitgehend abgeklungen und ist in der Elektrophorese nurmehr allein eine Verminderung der Albumine bei entsprechender Erhöhung der γ -Globuline aufzuzeigen.

Eine Schwierigkeit bei der Deutung der bei Dermatosen auffindbaren dysproteinaemischen Zustandsbilder besteht darin, daß dermatologische Erkrankungen häufig nicht isoliert auftreten. Wie am Beispiel der Porphyria cutanea tarda gut demonstrierbar, konnten wir bei allen untersuchten Fällen neben der Lichtdermatose, Leberparenchymschäden auffinden. Die Lichtdermatose führte im Serum-Eiweißbild zu Zeichen akuter Entzündung - zur Erhöhung der α_2 - und der α_1 -Globuline. Demgegenüber bestand eine Hyper- γ -Globulinaemie, wie sie für chronische Hepatopathien richtungsweisend sein kann. Die gleichzeitig bestehende Hypalbuminaemie läßt sich sowohl als Entzündungsfolge, als auch als hepatogen bedingt ansehen.

Bei fast allen Dermatosen, die wir untersucht haben, finden sich dysproteinaemische Zustandbilder. Die Normalisierung der Elektrophorese deutet darauf hin, daß die Dermatoze klinisch ausgeheilt ist. Aus einem Unverändertbleiben der Dysproteinaemie bei scheinbarer klinischer Heilung muß mit Rezidiven des Krankheitsbildes gerechnet werden. In diesem Sinne kann Anamnese des Serum-Eiweißbildes prognostische Aussagen ermöglichen.

5.

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend wird eine Definition der im menschlichen Blutserum vorkommenden Eiweißkörper gegeben. Daneben erfolgt eine ausführliche Literaturübersicht über die bei Dermatosen vorkommenden Veränderungen des Serum-Eiweißbildes.

Vom 1.1.1969 - 31.12.1971 wurde bei 3743 Patienten der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen das Serum-Eiweißbild untersucht. Dabei wurden 4659 CAF-Elektrophoresen, 785-mal wurde eine Immunelektrophorese durchgeführt, 350-mal erfolgte eine quantitative Analyse der Immunglobuline mittels der radialen Immundiffusion nach MANCINI. Daneben wurden Untersuchungen auf Vorkommen von Kryofibrinogen, Kryoglobulin und wasserlabile Serumproteine durchgeführt. Für spezielle Fragen wurde zusätzlich die Ultrazentrifuge eingesetzt (Professor Dr. HORSTMANN, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg).

Anhand von 70 gesunden Probanden wurden eigene Normalwerte für die CAF-Elektrophorese definiert; an 40 gesunden Probanden wurden unsere Ausgangswerte für die quantitative Immun-Globulinbestimmung ermittelt.

Aus dieser Befundsammlung der Jahre 1969 - 1971 wurden alle Patienten einzelner Krankheitsbilder zusammengefaßt untersucht; die von uns in diese Untersuchung aufgenommenen Werte des Serum-Eiweißbildes wurden in den ersten Tagen der stationären Aufnahme dieser Patienten erhoben: Dabei fanden wir bei 78,8 % der Patienten dysproteinaemische Veränderungen, die außerhalb des 2-S-Bereiches unseres Normalkollektivs lagen.

Unter den Ablagerungsdermatosen konnten wir 4 Patienten mit Hyalinosi cutis et mucosae URBACH-WITHE untersuchen; alle 4 Patienten zeigten eine Verminderung von IgG; als weitere Ablagerungsdermatose beobachteten wir eine systematisierte Haut-Muskel-Paramyloidose mit einer IgG-Paraproteinaemie.

18 Patienten mit Akrodermatitis chronica atrophicans HERXHEIMER kamen zur Untersuchung und zeigten vorwiegend eine Verminderung der Albumine bei einer Vermehrung der γ -Globuline; immunoelektrophoretisch waren IgM und IgG häufig vermehrt.

25-mal untersuchten wir Patienten mit Arzneimittelexanthem; die α_2 -Globuline waren in fast allen Fällen erhöht. Bei 10 dieser Patienten wurde eine weitere immunoelektrophoretische Aufschlüsselung durchgeführt und zeigte 5-mal eine Vermehrung von IgA.

Patienten mit Erythema exsudativum multiforme wurden 11-mal innerhalb unseres Untersuchungskollektivs untersucht und zeigten durchwegs Erhöhungen der α_1 - und α_2 -Globuline. In der Immunelektrophorese waren Coeruloplasmin, α_1 -Haptoglobin, β -1-c/A-Globulin und IgA vermehrt.

26 Patienten mit Vasculitis allergica RUITER zeigten zumeist eine Verminderung der Albumine bei einer Vermehrung von α_1 -, α_2 -, β - und γ -Globulin. Gleichzeitig war das α_2 -Haptoglobin vermehrt.

Dermatitis herpetiformis DUHRING - 8 Patienten ^{zeigte} keine auffälligen Veränderungen im Serum-Eiweißbild.

22 Patienten mit Pemphigus vulgaris zeigten zumeist eine deutliche Verminderung des Gesamt-Eiweißes und der Albumine und eine Erhöhung der α_2 -Globuline. In der Immunelektrophorese waren α_2 -Haptoglobin und β -1-C/A-Globulin vermehrt. 10 dieser Fälle wurden immunoelektrophoretisch aufgeschlüsselt, 6-mal zeigte sich dabei eine Vermehrung von IgA, 4-mal eine Verminderung von IgG.

Bei 60 Patienten mit malignem Melanom war das Serum-Eiweißbild ohne auffällige Veränderungen; mit fortschreitender Metastasierung - insbesondere ausgeprägt im praefinalen Stadium - traten Dysprotein-

aemien auf mit einer Verminderung der Albumine bei gleichzeitiger Erhöhung der α_2 -Globuline.

13 Patienten mit Porphyria cutanea tarda kamen in die Untersuchung; sie zeigten durchgehend eine deutliche Dysproteinaemie mit einer Verminderung der Albumine bei Vermehrung der α_1 -, α_2 -, β - und γ -Globuline. In etwa der Hälfte der durchgeführten weiteren immunoelektrophoretischen Untersuchungen waren IgA und IgM deutlich vermehrt.

Unter den Autoaggressionskrankheiten untersuchten wir 17 Patienten mit Lupus erythematoses, 10 Patienten mit Dermatomyositis, 6 Patienten mit progressiver Sklerodermie. Die Patienten der 1. Krankheitsgruppe zeigten eine Hypalbuminaemie bei Vermehrung der α_2 - und der γ -Globuline. Immunelektrophoretisch waren IgA und IgG vermehrt. Im akuten Schub zeigten sich passagere Verminderungen von β -1-C/A-Globulin. Auch die Patienten mit Dermatomyositis zeigten eine Hypalbuminaemie bei vermindertem Gesamt-Eiweiß; gleichzeitig bestanden eine Vermehrung der α_1 -, α_2 - und der γ -Globuline. Immunelektrophoretisch waren IgA und IgG vermehrt.

Die Patienten mit progressiver Sklerodermie zeigten in der CAF-Elektrophorese keine Besonderheiten; immunelektrophoretisch traten Vermehrungen von α_2 -Haptoglobin und IgM in Erscheinung.

6 Patienten mit Sarkoidose zeigten eine leichte Vermehrung der α_2 -Globuline; dieser Befund war besonders dann ausgeprägt, wenn wir zusätzlich den Befall innerer Organe nachweisen konnten.

Die 100 Patienten mit Psoriasis vulgaris zeigten dysproteinaemische Erscheinungen mit einer Vermehrung von α_1 -, α_2 - und β -Globulin. Immunelektrophoretisch waren α_2 -Makroglobin, Coeruloplasmin und β -1-C/A-Globulin vermehrt. 6 Patienten mit Psoriasis arthropathica kamen in gleicher Weise zur Untersuchung und zeigten die gleichen Veränderungen im Serum-Eiweißbild; bemerkenswert war jedoch, daß 5 dieser Patienten zusätzlich eine Erhöhung von IgA aufwiesen.

11 Patienten mit Mykosis fungoides zeigten deutliche dysproteinaemische Erscheinungen; Gesamt-Eiweiß und Albumin waren vermindert, α_1 - und α_2 -Globulin waren vermehrt. In der Immunelektrophorese zeigte sich keine Besonderheit.

In einer abschließenden Sammlung von Kasuistiken wurden einzelne auffällige Krankheitsbilder eingehend geschildert: Livedo racemosa mit IgG-Paraproteinaemie, Plasmoreticulosarkomatose mit IgA-Paraproteinaemie, eine IgM-Paraproteinaemie bei rezidivierenden Erysipelen, eine kryptogenetische IgG-Paraproteinaemie bei einem andrologischen Patienten mit beidseitiger Hodendystrophie und ein Fall von Arzneimittellexanthem mit A- γ -Globulinaemie.

Alle diese nach Krankheitsbildern zusammengestellten Befunde wurden mit den Befunden in der uns zugänglichen Literatur verglichen und diskutiert. Grundsätzlich zeigte sich, daß es zu schwierig ist, einer Dermatoze ein definiertes verändertes Serum-Eiweißbild zuzuordnen. Häufig bestimmt die Akuität des Krankheitsgeschehens die Konstellation der Serum-Proteine zueinander. Häufig bestehen auch neben den Dermatosen internistische Erkrankungen, die ihrerseits sehr wesentlich das Serum-Eiweißbild verändern. Aus diesen Gründen eignen sich Untersuchungen des Serum-Eiweißbildes bei Dermatosen in erster Linie zur Kontrolle des Verlaufes bei generalisierten Dermatosen. Dabei geht die Rückbildung dysproteinaemischer Veränderungen häufig parallel mit der Besserung der dermatologischen Erkrankung.

Tabelle 24:

Ergebnis der CAF-Elektrophorese bei verschiedenen
Dermatosen:

Dermatose	Alb.	α_1	α_2	β	γ	GE
Akrod. c.a.	-	N	N	N	+	N
Arzneimittlexanthem	-	N	++	N	N	N
Eryth.exsud.multif.	N	++	+	N	N	N
Vasculitis allergica	--	++	+++	+	++	N
M.DUHRING	N	+	N	N	N	--
Pemphigus vulgaris	--	+	++	N	N	N
Malignes Melanom	N	+	N	N	N	N
Porphyria cut.tarda	--	+	++	+	++	N
L. erythematodes	--	N	++	N	N	N
Dermatomyositis	---	++	+	N	+++	---
Sklerodermie	N	N	N	N	N	N
Sarkoidose	N	N	+	N	N	N
Psoriasis vulgaris	N	+++	+	+	N	N
Mykosis fungoides	-	++	+	N	N	++

Zeichenerklärung:

- N = normal
- = leicht vermindert
- = stark vermindert
- = sehr stark vermindert
- +
- ++ = stark erhöht
- +++ = sehr stark erhöht

Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse in der
Immunelektrophorese bei verschiedenen Dermatosen.

Zeichenerklärung:

Alb. = Albumin; α_1 -Sm = Seramucoid; α_1 -L = Lipoproteid;

α_1 -Atr = Antitrypsin; α_2 -M = Makroglobulin; α_2 -C = Coeruloplasmin;

α_2 -Hp = Haptoglobin; α_2 -G = HS-Glycoproteid;

$\alpha_2\beta_1$ -L = Lipoproteid; β_1 -Tf = Transferrin; β_1 -Hp = Haemopexin;

β_1 -C = Komplement

IgG = Gamma-G

IgA = Gamma-A

IgM = Gamma-M

Tabelle 25:

Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse in der Immun-
elektrophorese bei Akrodermatitis chronica atrophicans (8 Fälle)

	vermehrt	normal	vermindert
Alb.	0 Pat.	2 Pat.	6 Pat.
α_1 -Sm	3 Pat.	5 Pat.	0 Pat.
α_2 -Ma	3 Pat.	5 Pat.	0 Pat.
IgA	2 Pat.	6 Pat.	0 Pat.
IgG	5 Pat.	3 Pat.	0 Pat.
IgM	6 Pat.	2 Pat.	0 Pat.

Tabelle 26:

Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse in der Immun-
elektrophorese bei Arzneimittlexanthem (10 Fälle)

	vermehrt	normal	vermindert
Alb.	0 Pat.	5 Pat.	5 Pat.
α_2 -C	5 Pat.	5 Pat.	0 Pat.
α_2 -Hp	5 Pat.	5 Pat.	0 Pat.
β_1 -C-A	2 Pat.	8 Pat.	0 Pat.
IgA	5 Pat.	3 Pat.	2 Pat.
IgG	3 Pat.	6 Pat.	1 Pat.
IgM	2 Pat.	5 Pat.	3 Pat.

Tabelle 27:

Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse in der Immun-
elektrophorese bei Erythema exsudativum multiforme (10 Fälle)

	vermehrt	normal	vermindert
Alb.	0 Pat.	6 Pat.	4 Pat.
α_2 -Hp	10 Pat.	0 Pat.	0 Pat.
α_2 -C	7 Pat.	3 Pat.	0 Pat.
β_1 -Tf	0 Pat.	6 Pat.	4 Pat.
β_1 -C-A	7 Pat.	3 Pat.	0 Pat.
IgA	5 Pat.	2 Pat.	3 Pat.
IgG	3 Pat.	7 Pat.	0 Pat.
IgM	0 Pat.	10 Pat.	0 Pat.

Tabelle 28:

Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse in der Immun-
elektrophorese bei Vasculitis allergica (12 Fälle)

	vermehrt	normal	vermindert
Alb.	0 Pat.	2 Pat.	10 Pat.
α_1 -Sm	8 Pat.	4 Pat.	0 Pat.
α -Anti	5 Pat.	7 Pat.	0 Pat.
α_2 -M	5 Pat.	7 Pat.	0 Pat.
α_2 -Hap	10 Pat.	2 Pat.	0 Pat.
β_1 -Tr	2 Pat.	5 Pat.	5 Pat.
β_1 -C	6 Pat.	6 Pat.	0 Pat.
IgA	6 Pat.	6 Pat.	0 Pat.
IgG	8 Pat.	4 Pat.	0 Pat.
IgM	2 Pat.	10 Pat.	0 Pat.

Tabelle 29:

Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse in der Immun-
elektrophorese bei Morbus DUHRING (7 Fälle)

	vermehrt	normal	vermindert
Alb.	0 Pat.	7 Pat.	0 Pat.
α_2 -Hp	2 Pat.	5 Pat.	0 Pat.
α_2 -C	1 Pat.	6 Pat.	0 Pat.
β_1 -Tf	0 Pat.	6 Pat.	1 Pat.
β_1 -C-A	0 Pat.	6 Pat.	1 Pat.
Albumin	0 Pat.	4 Pat.	3 Pat.
IgA	1 Pat.	5 Pat.	1 Pat.
IgG	2 Pat.	5 Pat.	0 Pat.
IgM	0 Pat.	7 Pat.	0 Pat.

Tabelle 30:

Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse in der Immun-
elektrophorese bei Pemphigus vulgaris (10 Fälle)

	vermehrt	normal	vermindert
Alb.	0 Pat.	4 Pat.	6 Pat.
α_2 -Hap	5 Pat.	5 Pat.	0 Pat.
β_1 -C-A	7 Pat.	3 Pat.	0 Pat.
IgA	6 Pat.	4 Pat.	0 Pat.
IgG	2 Pat.	4 Pat.	4 Pat.
IgM	0 Pat.	10 Pat.	0 Pat.

Tabelle 31:

Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse in der Immunelektrophorese bei Malignem Melanom (25 Fälle)

	vermehrt	normal	vermindert
α_2 -Hp	5 Pat.	20 Pat.	0 Pat.
α_2 -C	5 Pat.	20 Pat.	0 Pat.
β_1 -Tf	0 Pat.	21 Pat.	4 Pat.
β_1 -C-A	5 Pat.	20 Pat.	0 Pat.
IgA	3 Pat.	20 Pat.	2 Pat.
IgG	3 Pat.	20 Pat.	2 Pat.
IgM	3 Pat.	20 Pat.	2 Pat.

Tabelle 32:

Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse in der Immunelektrophorese bei Prophyria cutanea tarda (6 Fälle)

	vermehrt	normal	vermindert
Albumin	0 Pat.	1 Pat.	5 Pat.
α_2 -Hp	0 Pat.	6 Pat.	0 Pat.
IgA	4 Pat.	2 Pat.	0 Pat.
IgG	1 Pat.	5 Pat.	0 Pat.
IgM	3 Pat.	3 Pat.	0 Pat.

Tabelle 32:

Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse in der Immunelektrophorese bei Lupus erythematoses (6 Fälle)

	vermehrt	normal	vermindert
α_2 -M	3 Pat.	3 Pat.	0 Pat.
α_2 -Hp	3 Pat.	3 Pat.	0 Pat.
β_1 -C-A	2 Pat.	2 Pat.	2 Pat.
IgA	6 Pat.	0 Pat.	0 Pat.
IgG	5 Pat.	1 Pat.	0 Pat.
IgM	3 Pat.	3 Pat.	0 Pat.

Tabelle 33:

Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse in der Immunelektrophorese bei Dermatomyositis (4 Fälle)

	vermehrt	normal	vermindert
Alb.	0 Pat.	1 Pat.	3 Pat.
α_1 -L	1 Pat.	3 Pat.	0 Pat.
α_2 -Hap	3 Pat.	1 Pat.	0 Pat.
β_1 -C-A	2 Pat.	2 Pat.	0 Pat.
IgG	4 Pat.	0 Pat.	0 Pat.
IgA	4 Pat.	0 Pat.	0 Pat.
IgM	2 Pat.	2 Pat.	0 Pat.

Tabelle 34:

Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse in der Immun-
elektrophorese bei progressiver Sklerodermie (6 Fälle)

	vermehrt	normal	vermindert
α_2 -M	3 Pat.	3 Pat.	0 Pat.
α_2 -Hp	4 Pat.	2 Pat.	0 Pat.
IgA	0 Pat.	6 Pat.	0 Pat.
IgG	0 Pat.	6 Pat.	0 Pat.
IgM	5 Pat.	1 Pat.	0 Pat.

Tabelle 35:

Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse in der Immun-
elektrophorese bei Sarkoidose (4 Fälle)

	vermehrt	normal	vermindert
β_1 -C-A	2 Pat.	2 Pat.	0 Pat.
IgA	2 Pat.	2 Pat.	0 Pat.
IgG	1 Pat.	3 Pat.	0 Pat.
IgM	1 Pat.	3 Pat.	0 Pat.

Tabelle 36:

Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse in der Immun-
elektrophorese bei Psoriasis vulgaris (15 Fälle)

	vermehrt	normal	vermindert
α_2 -M	5 Pat.	10 Pat.	0 Pat.
α_2 -C	5 Pat.	10 Pat.	0 Pat.
α_2 -Hp	8 Pat.	7 Pat.	0 Pat.
β_1 -C-A	7 Pat.	8 Pat.	0 Pat.
IgA	8 Pat.	6 Pat.	1 Pat.
IgG	8 Pat.	6 Pat.	1 Pat.
IgM	2 Pat.	12 Pat.	1 Pat.

Tabelle 37:

Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse in der Immun-
elektrophorese bei Psoriasis arthropathica (6 Fälle)

	vermehrt	normal	vermindert
α_2 -C	4 Pat.	2 Pat.	0 Pat.
α_2 -Hp	4 Pat.	2 Pat.	0 Pat.
β_1 -C-A	4 Pat.	2 Pat.	0 Pat.
IgA	5 Pat.	1 Pat.	0 Pat.
IgG	2 Pat.	4 Pat.	0 Pat.
IgM	0 Pat.	5 Pat.	1 Pat.

Tabelle 38:

Zusammenstellung der pathologischen Ergebnisse der Immun-
elektrophorese bei Mykosis fungoides (7 Fälle)

	vermehrt	normal	vermindert
Alb.	0 Pat.	3 Pat.	4 Pat.
α_1 -Sm	3 Pat.	4 Pat.	0 Pat.
α_2 -Hp	5 Pat.	2 Pat.	0 Pat.
α_2 -C	4 Pat.	3 Pat.	0 Pat.
IgA	1 Pat.	5 Pat.	1 Pat.
IgG	0 Pat.	6 Pat.	1 Pat.
IgM	1 Pat.	5 Pat.	1 Pat.

- ABEL, R.R., W.FESSENDEN: Multiple granular cell myoblastoma.
Arch.Derm.(Ch.) 94, 674 - 675, 1966.
- ACHENBACH, W.: Über die haemorrhagische Diathese bei Paraproteinaemien.
Schweiz.med.Wschr. 90, 1491 - 1494, 1960.
- ADDABBO, A.D. und E.KALLEB: ¹³¹I Serumproteine und Schilddrüsen.
Z.Naturforsch. 14 b, 240, 1959.
- AKIYOSHI, H.T.: Congenital agammaglobulinaemia with splenomegaly.
Pronsa Med.Argent. 48, 3089 - 3090, 1961.
- ALEKSEEV, G.A.: A (hypo) gammaglobulinemia in paraprotein reticulose
(multiple myeloma, Waldenström's disease).
Probl.Gemat. 8, 41 - 45, 1963.
- ALEXANDER, J.O'D: Paper electrophoretic analysis of serum glycoproteins
in dermatitis herpetiformis.
J.Invest.Derm. 38, 255, 1962.
- ALEXANDER, S., L.FORMAN: Dermatomyositis and carcinoma.
A case report and immunological investigation.
Brit.J.Derm. 80, 86 - 89, 1968.
- ALLEGRA, F.: Zwei Krankheitsfälle mit Kryoglobulinaemie.
1. Syndrom des Typus RAYNAUD.
2. Ausschließlich auf die Haut beschränkte
Periarteriitis nodosa.
Arch.klin.exp.Derm. 217, 363 - 376, 1963.
- ALLEN, G.E. and D.R.HADDEN: Congenital hypogammaglobulinaemia with
steatorrhoea in two adult brothers.
Brit.med. J. II, 486 - 490, 1964.
- AMADO, R., M.BOLGER: Manifestations cutanées révélatrices d'une
maladie de Kahler.
Bull. Soc.franç.Dermat.Syph. 70, 367 - 371, 1963.
- AMIEL, J.L.: Has it yet been shown that certain acute fibrino-
penias are due to massive intravascular coagulations?
Presse Med. 75, 1989 - 1992, 1967.

- ANDERSON, J.R., K.GRAY, J.S.BECK, W.F.KINNEAR:
Precipitating autoantibodies in Sjögren's disease.
Lancet 2, 456 - 460, 1961.
- ANDERSEN, S.B. and P.S.WARD: Diagnostic significance of hypogammaglobulinemia.
Acta Med.Scand. 180, 253 - 256, 1966.
- ANDRÉ, R., B.DUPERRAT, V.DAVID, J.-M.MASCARO, R.FISCHER:
Association d'une ~~maladie~~ de Kaposi à une ~~maladie~~ de Waldenström.
Bull.Soc.frç.Derm.Syph. 73, 469 - 471, 1966.
- ANIWEILER, H.J.: Die quantitative Elektrophorese in der Medizin.
Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1952.
- APITZ, K.: Die Paraproteinosen. Über die Störung des Eiweißstoffwechsels bei Plasmocytom.
Virchows Arch.Path.Anat.306, 631 - 699, 1940.
- ARUNDELL, F.D., R.D.WILKINSON, J.R.HASERICK: Dermatomyositis and malignant neoplasma in adults.
Arch.Derm.(Ch.) 82, 772 - 775, 1960.
- AUSTEN, K.F. and A.L.SHEFFER: Detection of hereditary angioneurotic edema by demonstration of a reduction in the second component of human complement.
New Engl.J.Med. 272, 649 - 656, 1965.
- AXELSSON, N., R.BACHMANN, J.HÄLLEN: Frequency of pathological proteins (M-components) in 6995 sera from an adult population.
Acta med.scand. 179, 235 - 247, 1966.
- AXELSSON, U. and C.B.LAURELL: Hereditary variants of serum alpha₁-Antitrypsin.
Amer.J.hum.Genet. 17, 466 - 472, 1965.
- BACHMANN, R., C.-B.LAURELL and E.SVENONIUS: Studies on the serum gamma₁A-globulin level.
II. Gamma₁A-deficiency in a case of systemic lupus erythematosus.
Scand.J.Clin.Lab.Invest.17, 46 - 50, 1965.

- BACHMANN, R.: Studies on the serum-gamma-A-globulin level.
3. The frequency of A-gamma-A-globulinemia.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 17, 316 - 320, 1965.
- BACKHAUSZ, R.: Immunodiffusion und Immunelektrophorese.
Akadémiai kiadó. Budapest 379 - 381
- BACKHAUSZ, R., M.KOLTAY, G. BATORY and G. TOTH:
Paragammaglobulinaemia, charakterisiert durch die
Bildung von Gammaglobulin mit defizierter Antigeni-
tät, Mangel an Beta-2 M-globulin und ein partielles
Antikörpermangelsyndrom.
Folia haemat. (Lpz.) 86, 298 - 323, 1966.
- BADANOTU, H.: Einige klinische, histologische^{u.} immuno-pathologische
Bemerkungen über einen Fall von histio-monocytärer
bösartigen Reticulose erythrodermischer Form.
Arch.klin.exp.Derm. 220, 443 - 454, 1964.
- BARANDUN, S., H.BÜCHLER, A.HÄSSIG: Agammaglobulinaemie.
Helv.med.Acta 22, 456 - 457, 1955.
- BARANDUN, S., H.BÜCHLER und A.HÄSSIG: Das Antikörpermangelsyndrom
(Agammaglobulinaemie).
Schweiz.med.Wschr. 86, 33, 1956.
- BARANDUN, S., H.J.HUSER und A.HÄSSIG: Klinische Erscheinungsformen
des Antikörpermangelsyndroms.
Schweiz.Med.Wschr. 88, 78, 1958.
- BARANDUN, S., H. COTTIER, A.HÄSSIG und G.RIVA:
Das Antikörpermangelsyndrom.
Benno Schwabe & Co., Basel-Stuttgart, 1959.
- BARANDUN, S.: Defektopathoproteinaemien.
Bull. Schweiz.Akad.med.Wiss. 17, 203, 1961.
- BARANDUN, S., G.STAMPFLI, G.A.SPENGLER und G.RIVA:
Die Klinik des Antikörpermangelsyndroms.
Helv. med.Acta 26, 163 u. 203, 1959.

- BARNETT, A.J., C.C.CURTAIN, R.A.HAYES, H.F.HOLDEN: Cryoglobulinaemia; with addendum (Holder) Weg bey H.F.Holden, J.Pye and I.O'Donnell
Australasion Ann.Med. 5, 177, 1956.
- BARR, D.P., G.G.READER, C.C.CURTAIN, C.H.WHEELER: Cryoglobulinemia; report of 2 cases with discusion of Clinical manifestations in cidence an significance.
Ann.Int.Med. 32,6, 1950.
- BARR, O.P., R.L.ENGLE, E.M.RUSS: Cryoglobulinemia: A case report.
Ann.Int.Med. 47, 1225 - 1234, 1957.
- BARTEL, W.: Afibrinogenemia with fatal outcome after Billroth II surgery.
Zbl.Chir. 91, 1761 - 1764, 1966.
- BARTH, W.L., R.ASOFSKY, T.J.LIDDY, Y.TANAKA, D.S.ROWE and J.L.FAHEY: An antibody deficiency syndrome. Selective immunoglobulin deficiency with reducet synthesis of gamma and alpha immunoglobulin polypeptide chains.
Amer.J.Med. 39, 319 - 334, 1965.
- BAUGHMAN, R.D.: Cryoglobulinemia presenting as 'Factitial ulceration'.
Arch.Derm. (Ch.) 94, 725 - 731, 1967.
- BAZEX, A., R.SALVADOR, A.DUPRÉ, M.PARANT, B.CHRISTOL, M.P.CANTALA: Amyloidose systématisée et maladie de Kahler. Eruption cutanée atypique faite de grands éléments discoides.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 72, 175 - 176, 1965.
- BECK, J.S., J.R.ANDERSON, K.J.BLOCK, W.W.BUCHANAN, J.J.BUNIM: Antinuclear and precipitating autoantibodies in Sjögren's syndrome.
Ann.Rheum.Dis. 24, 16, 1965.
- BECK, P.: Myelomatosis presenting as dermatomyositis.
Brit.med.J. I, 747 - 748, 1968.
- BEHAR, A., E.MORAN and G.IZAK: Aquired hypofibrinogenemia associated with a giant cavernous hemangioma of the liver.
Amer.J.clin.Path. 40, 78 - 82, 1963.

- BELLER, F.K. und G.RUHRMANN: Zur Pathogenese des Kasabach-Meritt-Syndroms. Risenhaemangiom, Blutungen, Thrombopenie und Afibrinogaemie.
Klin.Wschr. 37, 1078 - 1082, 1959.
- BENNHOLD, H.H. und P.G.SCHEURLLEN: 6.Internationaler Kongreß für Innere Medizin. Analbuminaemie.
Med. Klin. 56, 80, 1961.
- BENNHOLD, H., D.KLAUS und P.G.SCHEURLLEN: Volume regulation and renal function in analbuminaemia.
Lancet II, 1169 - 1170, 1970.
- BERNEAUD-KÖTZ, G., A.NOVER: Klinische und experimentelle Beobachtungen über die Augenveränderungen bei der Makroglobulinaemie Waldenström.
Klin. Wschr. 35, 472 - 475, 1957.
- BIRÓ, I., J.VÁRADI, I.BIRÓ, L.SZÉKELY, I.KARSAY: On the incidence of Cryoglobulinemia based on 9457 examinations
Orv.Hetil. 104, 205, 1963.
- BIRÓ, I., I.KALDOR, E.TÖRÖK: Transient Cryoglobulinaemia.
Acta dermat.-venereol. 45, 159 - 162, 1965.
- BLIX, S. and K.AAS: Giant haemangioma, thrombocytopenia, fibrinogenopenia and fibrinolytic activity.
Acta Med.scand. 169, 63 - 70, 1961.
- BJÖRNESJÖ, K.B., M.SÖDERSTRÖM: Some observations in two cases of Cryoglobulinemia.
Acta Soc.Med.Uppsala 64, 168, 1959.
- BLOCH, B.: Über eine bisher nicht beschriebene mit eigentümlichen Elastinveränderungen einhergehende Dermatoze bei Bence-Jones'scher Albuminurie: ein Beitrag zur Lehre von den Stoffwechseldermatosen.
Arch.Derm.Syph. (Berl.) 99, 9 - 22, 1910.
- BLUEFARB, S.M.: Cutaneous manifestations of multiple myeloma.
Arch.Derm. (Ch.). 72, 506 - 522, 1955.

- BODE, H.G. und G.W.KORTING: Haut- und Geschlechtskrankheiten
Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1970
- BÖHM, A.: Über den Sjögren'schen Symptomenkomplex.
Münch.Med.Wschr. 92, 955 - 962, 1950.
- BOLTON, F.G., M.HEWITT, W.B.YEOMAN, R.P.WARIN:
Pyoderma gangraenosum with clumping of blood
cells and abnormal plasma protein.
Brit.J.Derm. 71, 190 - 192, 1959.
- BOMMER, W., W.KÜNZER und H.SCHROER: Kongenitale Afibrinogaemie. I.
Ann.Paediat.(Basel) 200, 46 - 59, 1963.
- BOMMER, W., W.KÜNZER und H.SCHROER: Kongenitale Afibrinogaemie. II.
Ann.Paediat. (Basel) 200, 180 - 233, 1963.
- BOTHIER, F.: La macroglobulinémie essentielle ou maladie de
Waldenström.
Thèse, Lyon, 1961.
- BOUSSER, J., D.CHRISTOL, R.ZITTOUN: Purpura hyperglobulinique des
Waldenström et syndrome de Sjögren-Gougerot.
Sem.Hôp.Paris 37, 2531 - 2537, 1961.
- BOYES KORKIS, F.: Plasma cell tumors of the upper respiring tract.
Laryng.Otol.(Lond.) 68, 517 - 522, 1954.
- BRAUMANN, J., F.GREGOIRE, P.P.LAMBERT, F.KLEYNTJENS, P.DANIS: Un Case de
myelome a cryoglobuline, Etude Clinique et physiologique.
Acta clin.belg. 8, 333, 1953.
- BRAUMANN, J., R.DURET, G.BRAY, P.POTVILIEGE, P.BURTIN, J.van CUTSEM,
P.PILAMBERT: Myéloma à cryoglobuline spontanément cristallisable.
Acta clin.belg. 6, 518 - 539, 1956.
- BRAUN, W. und H.WEYHBRECHT: Beitrag zur Klinik und Pathogenese der
Hyalinosis cutis et mucosae (Lipoid-Proteinose
Wiehe-Urbach).
Arch.Derm.Syph.Berlin, 194, 538, 1952.

- BRAUN, H.J., F.W.ALY: Die Diagnostik des D-Plasmocytoms.
Dtsch.Med.Wschr. 94, 114 - 118, 1969.
- BRAUNSTEINER, H., R. FALKNER, A.NEUMAYER u. PAKESCH:
"Makromolekulare Kryoglobulinaemie".
Klin.Wschr. 32, 722, 1954.
- BRAUNSTEINER, H.: Die Pasmazelle.
In: H. Braunsteiner, Physiologie und Physiopathologie
der weißen Blutzellen.
Stuttgart, 1959.
- BRAUNSTEINER, H., F.GABL, B.LEDERER, D.PASTNER, A.PROBST, P.RHOMBERG:
Thymustumor mit extremer Lymphopenie und Atrophie
des lymphatischen Gewebes bei normaler Plasmazell-
zahl und mit Auftreten einer monoklonalen IGM
(Lambda)-Vermehrung.
Schweiz.Med.Wschr. 98, 1188 - 1192, 1968.
- BREHM, G.: Symptomatische Makro- und Kryoglobulinaemie bei
Akrodermatitis chronica atrophicans.
Hautarzt 14, 75 - 79, 1963.
- BREHM, G.: Eiweißchemische und immunologische Untersuchungen bei
Hautkranken.
Arch.klin.exp.Derm. 221, 258 - 322, 1964/65.
- BREHM, G., H.HOLZMANN: Quantitative Bestimmungen der Bluteiweiße,
speziell des Transferrins und des Haptoglobins,
bei der Porphyria cutanea tarda.
Klin.Wschr. 42, 283 - 286, 1964.
- BREHM, G.: Antikörpermangelsyndrome und Haut.
Hautarzt 19, 193 - 202, 1968.
- BREHM, G.: Immunologische Probleme bei dermatologischen
Erkrankungen.
Hautarzt 23, 99 - 106, 1972.
- BRIDGES, R.A. and R.A.GOOD: The immunoelectrophoretic characterization
of agammaglobulinemic states.
J. clin.Lab.Med. 54, 794, 1959.

- BRIDGES, R.A. and R.A.GOOD: Connective tissue diseases and certain serum protein components in patients with agammaglobulinemia.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 86, 1089 - 1097, 1960.
- BRONSKY, D., Y.O.L.DUNN: Sarkoidosis with hypogammaglobulinemia.
Amer.J.med.Sci. 250, 11 - 18, 1965.
- BRÜCHER, H.: Myelomprobleme.
Dtsch.Med.Wschr. 91, 1629 - 1634, 1966.
- BRUN, P., J.RACOUCHOT, J.HEWITT: Un joli diagnostic histologique: cryoglobulinémie dans un cas de capillarite avec purpura nécrotique.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 69, 160 - 161, 1962.
- BRUNSTING, A., J.D.MacDONALD: Primary systemic amyloidosis with macroglossia: A syndrom related to Bence-Jones proteinuria and myelome.
J.Invest.Dermat. 8, 145 - 165, 1947.
- BRUTON, O.C.: Agammaglobulinemia.
Pediatrics (N.Y.) 9, 722 - 728, 1952.
- BRUTON, O.C., D.GITLIN, L.APT and C.A.JANEWAY: Absence of serum gammaglobulins.
Amer.J.Dis.Child. 84, 632, 1952.
- BUCKLEY, C.E., H.NAGAYA, H.O.SIEKER: Altered immunologic activity in sarcoidosis.
Ann. intern.Med. 64, 508, 1966.
- BULL, D.M. and T.B.TOMASI: Deficiency of immunoglobulin A in intestinal disease.
Gastroenterology 54, 313 - 320, 1968.
- BUREAU, Y., H.BARRIÈRE, P.LITOUX, L.BUREAU: Maldie de Waldenström avec manifestations cutanées à type de lympho-réticulose diffuse de visage.
Presse Med. 71, 2101 - 2103, 1963.

- BUREAU, Y.: Maladie de Waldenström avec manifestations cutanées à type de lymphoreticulos diffuse du visage.
Ann.Derm.Syph. (Paris), 91, 515 - 516, 1964.
- BUREAU, Y., H.BARRIÈRE, P.LITOUX, B.BUREAU: Hypdermite ulcereuse avec cryoglobulinémie.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 73, 431, 1966.
- BUREAU, Y., H.BARRIÈRE, B.BUREAU, P.LITOUX, G.de GALASSUS: Les localisations cutanées de la macroglobulinémie de Waldenström.
Ann.Dermat.Syph. (Paris) 95, 125 - 137, 1968.
- BÜCKMANN, I., S.SANDKÜHLER, K.SCHREIER: Über den Gehalt von Makroglobulinen an essentiellen Aminosäuren.
Ärztl.Forsch. 10, 525 - 526, 1956.
- BURNET, F.M.: The clonal selection theory of acquired immunity.
London, 1959.
- BURNET, F.M.: Experimental production of autoantibodies or of autoimmune diseases.
Brit.med.Bull. 19, 245 - 250, 1963.
- BUTLER, K.R., J.A.PALMER: Cryoglobulinaemia in polyarteritis nodosa with gangrene of extremities.
Canad.med.Assoc.J. 72, 686, 1955.
- BUZZONI, A.: The immunoglobulins in pemphigus.
Rass.Derm.Sif. 21/4, 227 - 233, 1968.
- CAP, J.: Congenital atranferrinemia in a 11-month-old child.
Cesh. Pediat. 23, 1020 - 1025, 1968.
- CARAMIA, G. and C.BENATTI: Agammaglobulinemia '7 S' or dysgammaglobulinemia Review of literature and description of a case.
Minerva Pediat. 16, 492 - 499, 1964.

- CASSIDY, J.T., A.BURT, R.PETTY: Selective IgA deficiency in connective tissue disease.
New Engl.J.Med. 280, 275, 1969.
- CHAPTAL, J., R.JEAN, H.BONNET: Deficiency of anti-infections defense mechanism in children.
3.IgA deficit and ataxia-telangiectesia.
Arch.Franc.Pediat. 24, 112 - 113, 1967.
- CETRICK, A.: A case of acquired agammaglobulinemia: its association with bronchiectasis.
Conn.Med. 26, 701 - 704, 1962.
- CLARKE, E.: Neurologische Symptome der multiplen Myelomatose.
Dtsch.med.Wschr. 81, 1467, 1472 - 1477, 1956.
- CLEVE, H., H.DEICHER, F.HARTMANN, N.LANG: Atypische Proteine.
In: Klinische Physiologie von W.A. Müller.
Stuttgart, 1963.
- COHEN, F.B., M.KANNERSTEIN, E.KLOSK: Macroglobulinemia in association with Kaposi's sarcoma.
J.Newark Beth Israel Hosp. 16, 30 - 49, 1965.
- COHEN, S., C.MILSTEIN: Structure and biological properties of immunoglobulins.
Advanc.Immun. 7, 1 - 89, 1967.
- COLOMB, D., M.BONJEAN, L.-M.PATRICOT: Lésions acnéiformes de la face révélatrices d'une maladie maligne à plasmocytes.
Bull.Soc.frq.Derm.Syph. 73, 341 - 342, 1966.
- COLOMB, D., R.CREYSSSEL: Etude électrophorétique d'une globuline sérique anormale d'une mucinose papuleuse du type scléromyxœdème d'Arndt-Gottron.
Ann.Derm.Syph.(Paris) 92, 499 - 516, 1965.
- COLOMBANI, J. IAL, V.B.DAUSSET, J. und G.NARCHAL: Study of the Level of total Complement in the course of various blood diseases.
Sem hô Paris, 35, 2632, 1959.

- CORNEBLEET, Th., J.de la HUERGA: Die gamma-Globuline bei manchen Hautkrankheiten.
J.Invest.Dermat. 16, 401, 1951.
- COWAN, M.A.: Ulceration of the skin in multiple myeloma.
Brit.J.Derm. 73, 415 - 418, 1961.
- COWDELL, R.H.: Sarcoidosis, with special reference to diagnosis and Prognosis.
Quart.J.Med. 23, 29, 1954.
- COZZA, G. and H.GHISLANZONI: Immuno-electrophoretic research relating to the low-complement serums of dermatologic patients.
Folia Allerg.(Roma) 13, 35 - 40, 1966.
- CRABBE, P.A. and J.F.HEREMANS: Selective IgA deficiency with steatorrhea. A new syndrome.
Amer.J.Med.42, 319 - 326, 1967.
- CRANIN, N.A., E.R.GROSS, N.Y.BROCKLYN: Severe oral and perioral amyloidosis as a primary complication of multiple myeloma.
Oral Surg., Oral Med.OralPath. 23, 158 - 163, 1967.
- CUMMINGS, M.M., E.DUNNER and J.H.Jr.WILLIAMS: Epidemiologic and clinical observations in Sarcoidose.
Ann.Int.Med. 50, 879, 1959.
- CUMMINGS, M.M. and J.F.HAMMARSTEN: Sarcoidosis.
Ann.Rev.Med.13, 19, 1962.
- DAGENAIS, G.R., A.BARBEAU, P.DELORPHE: Cryofibrinogenemia and cerebrovascular accident.
Candaian Med.Assoc.J. 98, 455, 1968.
- DALLOZ, J.-C., N.CASTAING, C.NEZELOF, M.SELIGMANN: Paraprotéinémie transitoire de type gamma. Observation chez un nourisson atteint du syndrome d'Aldrich.
Presse Méd. 73, 1541 - 1546, 1965.

- DAMESHEK, W.: What is Waldenström's macroglobulinemia?
Acta med.scand., Suppl. 445 ad 179, 163 - 170, 1966.
- DANIELSEN, L.: Immuno-electrophoretic analysis of serum proteins in psoriasis and psoriatic arthritis.
Acta rheum.scand. 11, 112 - 118, 1962.
- DATHE, I.: Pyoderma gangraenosum and thymoma with hypogammaglobulinemia.
Derm.Wschr. 151, 1242 - 1243, 1965.
- DEGOS, R., R.TOURAINE, DANON, P.LAURET, D.RIGOLET, M.DEBAT, J.ZILBERMAN: Pyodermite phagédénique avec dysglobulinémie.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 73, 370 - 373, 1966.
- DENKO, C.W., D.M.BERGENSTAL: The sicca Syndrome (Sjögren's Syndrom)
A Study of sixteen cases.
AMA Arch.Inst.Med. 105, 849, 1960.
- De REN, G., M.WAYOFF, P.GRILLIAT, A.SIMON: Infiltration lymphomateuse maligne des voies aéro-digestives supérieures et macroglobulinémie.
Ann.Oto-laryng. (Paris) 77, 978, 1960.
- DERS: Kryoglobulinaemie.
Blut 1, 255, 1955.
- DERS: Die Kälteagglutininkrankheit.
Schweiz.med.Wschr. 86, 443, 1956.
- DEUTSCH, E. und E.ZWEYMÜLLER: Symptomatische Afibrinogenaemie.
Z.Kinderheilk. 88, 347 - 364, 1963.
- DEUTSCH, E., M.FISCHER and L.KUCSKO: So-called 'Kasabach-MERRITT syndrome' in adults.
Beitr.Path.Anst.130, 369 - 393, 1964.
- DIAMANT, M., P.KALLOS and B.RUBENSOHN: Familial agammaglobulinemia.
Int.Arch.allergy. 19, 193, 1961.

- DIECKMANN, B.: Tuberkulose und Sarkoidose bei Agammaglobulinaemie.
Bemerkungen zur Immunbiologie.
Ärztl.Wschr. 14, 911 - 914, 1959.
- DIMOPOULLOS, G.T.: Serum-Protein and antibody studies in viral diseases.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 94, 149, 1961.
- DOMZ, C.A., E.V.FEIGIN: Cryoglobulinemia: Rationale and results of Bishydroxycoumarin (Dicumarol) therapy.
Arch.Int.Med. 100, 471, 1957.
- DUGOIS, P., D.HOLLAND, AMBLARD: Erythematodes zusammen mit maligner Plasmocytose.
Zit.nachDerm.Wschr.150, 464, 1964.
- DUPERRAT, B.: Cryoglobulinemie.
Bull.Soc.Franç.Derm.Syph. 63, 456, 1956.
- DUPERRAT, B.: Manifestations cutanées de la cryoglobulinémie.
Arch.belg.Derm. 13/14, 310, 1957/58.
- DUPERRAT, B., A.GOGUEL, C.GALY: Phagédénisme cutané faisant découvrir une dysglobulinémie latente.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 69, 11 - 13, 1960,
- DUPERRAT, B., C.PACOT: Les adénopathies Kaposiennes.
Ann.Derm.Syph. 91, 241 - 254, 1964.
- DUSTIN, I.P., J.LÉONIS: A propos d'une cryoglobuline.
Exper.Med. a. Surg. 12, 192, 1954.
- DUTCHER, T.F., J.L.FAHEY: Immunocytochemical demonstration of intranuclear localisation of 18 S gamma macroglobulin in macroglobulinemia of Waldenström.
Proc.Soc.Biol.Med. 103, 452 - 455, 1960
- EBERHARTINGER, Chr. und G.NIEBAUER: Beitrag zur Kenntnis der Lipoidproteinose URBACH-WIETHE (Hyalinosis cutis et mucosae).
Hautarzt 10, 54 - 65, 1959.

- EFFERT, S., G.GEHRMANN, H.ODENTHAL, R.RIPPERT: Beitrag zum normproteinaemischen Plasmocytom.
Dtsch.Med.Wschr. 85, 2022 - 2025, 1960.
- EISEN, A.H., G.KARPATI, T.LASZLO, F.ANDERMANN, J.P.ROBB and H.L.BACAL: Immunologic deficiency in ataxiateleangiectasia.
New Engl.J.Med. 272, 18 - 22, 1965.
- ELLIS, F.A.: The cutaneous manifestations of cryoglobulinemia.
Arch.Derm.(Ch.) 89, 690 - 697, 1964.
- EMMICH, R., H.BENNHOLD, K.FELIX, F.HARTMANN, F.A.PEZOLD, E.RANDERATH, G.RIVA. H.E.SCHULTZE, F.WUHRMANN:
Diskussion über Fragen der Bluteiweißnomenklatur.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 66, 164 - 176, 1960.
- ERIKSSON, S.: Pulmonary emphysema and alpha₁-antitrypsin deficiency.
Acta med.scand. 175, 197 - 205, 1964.
- ERIKSSON, S.: Studies in alpha₁-antitrypsin deficiency.
Acta med.scand.Suppl. 432 ad 177, 1965.
- ESCHER, F. and S.BARANDUN: The clinical manifestations of the antibody deficiency syndrome in the area of the ear, upper respiratory tract and bronchi.
Helv.Med.Acta 26, 392 - 409, 1959.
- FAHEY, J.L., W.F.BARTH, A.SOLOMON: Serum hyperviscosity syndrome.
Jama 192, 464 - 470, 1965.
- FAHEY, J.L., E.M.McKELVEY: Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates.
J.Immunol. 94, 84 - 90, 1965.
- FAYOLLE, J.: Les expressions cutanées de la maladie maligne à plasmocytes.
Ann.Derm.Syph. 90, 47 - 51, 1963.
- FEIEREIS, H., H.W.SEHNERT: Seltene Form einer Paraproteinose.
Klin.Wschr. 998, 1954.

- FEIWEL, M.: Xanthomatosis in cryoglobulinemia and other paraproteinemias with report of a case.
Brit.J.Derm. 80, 719 - 729, 1968.
- FELDAKER, M., L.A.BRUNSTING, B.F.McKENZIE: Paper electrophoresis of serum proteins in selected dermatoses.
J.Invest.Dermatol. 26, 293 - 310, 1956.
- FELDAKER, M., H.O.PERRY, D.G.HANLON: Dermatologic manifestations associated with cryoglobulinemia.
Arch.Derm. 73, 325 - 335, 1956.
- FELTEN, A. von, F.REGLI, P.FRICK: Sjögren-Syndrom mit Hypergamma-globulinaemie, Kryoglobulinaemie, Purpura und Raynaud-Phänomen.
Schweiz.Med.Wschr. 93, 1847 - 1851, 1963.
- FERGUSON, R.H. and J.PARIS: Sarcoidosis; Study of twenty-nine Cases, with a review of splenic, hepatic, mucosus-membrane; and joint manifestations.
Arch.Int.Med. 101, 1065, 1958.
- FINE, J.M., E.ENNUYER, J.HELARY, J.RIDREMONT: Deux cas de sarcomes avec macroglobulinémie.
Nouv.Rev.franç.Hémat. 4, 375 - 381, 1964.
- FIREMAN, P., M.BOESMAN and D.GITLIN: Ataxia telangiectasia a dysgamma-globulinemia with deficient gamma₁A (beta₂A) globulin.
Lancet I, 1193 - 1195, 1964.
- FISCHEL, E.E.: Serum complement as an indication of the presence and degree of inflammatory reaction in various diseases.
J.clin.Invest. 32, 568, 1953.
- FISCHEL, E.E.: Manifestations of acute inflammation in the plasma.
Med.Clin.N.Amer. 41, 685 - 692, 1957.
- FISCHER, H.: Die klinische Bedeutung der Dys- und Paraproteinaemie für Dermatologie und allgemeine Praxis.
Med. Welt, 467 - 472, 1966.
- FITZPATRICK, T.B.: Hypogammaglobulinemia with granulomas; malabsorption syndrome.
Arch.Derm.(Ch.) 88, 351 - 352, 1963.

FLEISCHACKER, H.: Blutveränderungen bei Syphilis.

Jadassohns Handb. d. Haut- u. Geschl. krh.
Ergw. VI/2/A, 781 - 829, 1962.

FLEISCHMANN, J.B.: Immunglobuline.

Ann. Rev. Biochem. 35, 835 - 872, 1966.

FOLEY, J.F., K. MARKLE, C.J. WATSON: Anticoagulant therapy of cryoglobulinemic ulcers in a case of Sjögren's syndrome.

Jama 176, 149 - 152, 1961.

FORMER, R.G., T. COOPER, Ch. A. PASCUZZI: Cryoglobulinemia.

Report of twelve cases with bone and marrow findings.
Arch. int. Med. 106, 483 - 495, 1960.

FOUNTAIN, J.R. and R.L. HOLMAN: Acquired fibrinogen deficiency associated with carcinoma of the bronchus.

Ann. Intern. Med. 52, 459 - 463, 1960.

FRANCOIS, R., D. ROSENBERG, R. CREYSSSEL: Syndrome of recurrent infections due to beta-2-A globulin deficiency.

Arch. Franc. Pediat. 22, 913 - 927, 1965.

FRANKEN, E.: Anhidrotic form of ectodermal dysplasia with hypogammaglobulinemia and properdin deficiency.

Derm. Wschr. 152, 841 - 845, 1966.

FRANKL, J., Z. VAZSONYI, I. ZACHARIAS: Angaben zum Krankheitsbild der Dermatomyositis.

Dermatologica 135, 173 - 180, 1967.

FRANKLIN, E.C., J. LOWENSTEIN, B. BIGELOW: Heavy chain disease - a new disorder of serum gamma-globulins: report of the first case.

Amer. J. Med. 37, 332 - 335, 1964.

FRASER, N.G., D. MURRAY and J.O'D. ALEXANDER: Structure and Function of the Small Intestine in Dermatitis Herpetiformis.

Br. J. Derm. 79, 509, 1967.

FRASER, N.G., H.M. DICK, W.B. CRICHTON: Immunoglobulins in dermatitis herpetiformis and various other skin diseases.

Brit. J. Derm. 81, 89 - 95, 1969.

- FRITZ, E.: Gleichzeitiges Vorkommen von Autoaggressionskrankheiten des Blutes und Antikörpermangelsyndrom.
Münch.med.Wschr. 104, 1269 - 1272, 1962.
- FRÖHLICH, R.: Das Verhalten des Bluteiweißbildes im Ablauf der Sarkoidose.
Diss.Zürich, 1962.
Z.Tuberk. 18, 440, 1961.
- FRY, L., P.KEIR, R.M.H.McMINN, J.D.COWAN and A.V.HOFFBRAND: Small-Intestinal Structure and Function and Haematological Changes in Dermatitis Herpetiformis.
Lancet II, 729, 1967.
- FUDENBERG, H.H. and K.HIRSCHORN: Agammaglobulinemia: the fundamental defect.
Science 145, 611 - 612, 1964.
- FUDENBERG, H.H., K.JAMES, W.L.EPSTEIN, J.SHUSTER: Diagnostic paraprotein in lichen myxoedematosus.
Clin.Res. 14, 267, 1966.
- GADDY, C.G., L.W.POWELL: Raynaud's syndrome associated with idiopathic cryoglobulinemia and cold agglutinin; report of a case and discussions of Classification of Cryoglobulinemia.
Arch.of Int.Med. 102, 468, 1959.
- GEHRMANN, G. und G.ENGSELD: Thymom und Agammaglobulinaemie.
Dtsch.med.Wschr. 90, 1328 - 1330, 1965.
- GERTLER, W.: Haemoblastosen, Reticulosen und Reticulogranulomatosen.
In: E.Riecke: Lehrb.d.Haut- u.Geschl.krh. Stuttgart, 1962.
- GERTLER, W., E.von HELLDORF, W.SÖNNICHSEN, T.THORMANN: Laboratoriumsbefunde bei Dermatomyositis.
Derm. Wschr. 150, 227 - 236, 1964.
- GEWURZ, H., R.J.PICKERING, L.H.MUSCHEL, S.E.MERGENHAGEN and R.A.GOOD: Complement dependent biological functions in complement deficiency in man.
Lancet II, 356 - 360, 1966.

- GLEICHMANN, E., H.DEICHER: Differenzierung der Hyper-Gamma-Globulin-
aemie bei entzündlichen Lebererkrankungen.
Klin.Wschr. 45, 684 - 685, 1967.
- GLEICHMANN, E., H.DEICHER: Quantitative Immunglobulinbestimmungen
im Serum bei entzündlichen Leberkrankheiten.
I. Normalwerte und Untersuchungen im Verlaufe der
akuten Hepatitis.
Klin. Wschr. 46, 171 - 176, 1968.
- GLOWATZKI, G.: Die Haptoglobine.
Med.Klinik 2, 1757 - 1760, 1962.
- GOLDFARB, A.A. and H.FUDENBERG: Hypogammaglobulinemia and its
relationship to the allergic diathesis.
New York J.Med. 61, 2721 - 2731, 1961.
- GOLDMANN, A.S., S.E.RITZMANN and E.W.HOUSTON: Dysgammaglobulinemic
antibody deficiency syndrom. Increased gamma-M-
globuline and decreased gamma-G- and gamma-A-globuline.
J.Pediat.(St.Louis) 70, 16 - 27, 1967.
- GOOD, R.A. and S.J.ZAK: Disturbances in gamma globulin synthesis as
experiments of nature.
Pediatrics 18, 109, 1956.
- GOOD, R.A., H.VENTERS, A.R.PAGE and T.A.GOOD: Diffuse connective tissue
diseases in childhood with a special comment on
connective tissue diseases in patients with agamma-
globulinemia.
J.Lancet 81, 192 - 204, 1961.
- GOOD, R.A., W.D.KELLY, J.ROTSTEIN and R.L.VARLO: Immunological deficiency
disease. Agammaglobulinemia, hypogammaglobulinemia,
Hodgkin's disease and sarcoidosis.
Progr.Allerg. 6, 187 - 319, 1962.
- GOODMAN, D.H., R.S.SMITH, W.T.NORTHEY: Hypogammaglobulinemia, allergy
and absence of intrinsic factor.
J.Allergy 40, 131 - 134, 1967.
- GOTTRON, H. Systematisierte Haut-Muskel-Amyloidose unter dem Bilde
eines Skleroderma amyloidosum.
Arch.Derm. (Berlin) 166, 584 - 615, 1932.

- GOTTRON, H.A.: Skleromyxödem.
Arch.Derm.(Berlin) 199, 71 - 91, 1954.
- GOTTRON, H.A., G.W.KORTING, W.NIKOLOWSKI: Die makroglobulinaemische retikuläre Hyperplasie der Haut.
Arch.klin.exp.Derm. 210, 176 - 201, 1960.
- GOUTTAS, A., P.H.FESSAS, J.PRIVOLOS, E.M.ANTYPAS and A.KOIDAKIS.
Über einen Fall von lymphatischer Leukaemie mit Kryoglobulinaemie.
Klin.Wschr. 6, 284, 1957.
- GRABAR, P., C.A.WILLIAMS: Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines. Application au sérum sanguin.
Biochim.Biophys.Acta 10, 193 - 194, 1953.
- GRABAR, P., P.BURTIN: Immunoelectrophoretical analysis.
Amsterdam: Elsevier 1964.
- GRASSMANN, W., K.HANNING: Ein quantitatives Verfahren zur Analyse der Serumproteine durch Papierelektrophorese.
Z.physiol.Chem. 290, 1 - 27, 1952.
- GROB, P.J. and T.M.INDERBITZIN: Serum Immunoglobulins in Pemphigus.
J.invest.Derm. 49, 282, 1967.
- GROSFELD, J.C.M., J.SPAAS, W.J.B.M. an de STAAK and A.M.STADHOUDERS:
Hyalinosis cutis et mucosae (Lipoid proteinosis URBACH-WIETHE).
Dermatologica 130, 239 - 266, 1965.
- GROSS, R., G.SCHWICK, N.LANG, D.NIES, B.RAHN, M.BECKER and H.HENGSTIMANN:
Untersuchungen an einer angeborenen Afibrinogenaemie.
Zur Rolle der Blutgerinnung bei Blutstillung.
Klin.Wschr. 41, 695 - 706, 1963.
- GRÜNEBERG, Th.: Zur Frage der Ätiologie der Akrodermatitis chronica atrophicans.
Derm.Wschr. 126, 1041, 1046, 1952.
- GRUPPER, Ch.: Syndrome de Gougerot-Sjögren; livedo réticulé des jambes; sérologies lupique et rhumatismale positives; cryoglobulinémie.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 74, 710 - 715, 1967.

- GRYBOSKI, J.D., T.W.SELF, A.CLEMETT: Selective immunoglobulin A deficiency and intestinal nodular lymphoid hyperplasia: correlation of diarrhea with antibiotics and plasma.
Pediatrics 42, 833 - 837, 1968.
- GUGLER, E. and E.LUESCHER: Congenital afibrinogenemia.
Ann.Pediat. (Basel) 200, 125 - 127, 1963.
- GUGLER, E. and S.BARANDUN: The pulmonary manifestations of the antibody deficiency syndrome.
J.Franc.Med.Chir.Thorac. 20, 201 - 205, 1966.
- HAADING, U.: Das Komplementsystem für Abwehrleistung und allergische Entzündung.
Hautarzt 23, 1 - 8, 1972.
- HÄNIG, E. und H.KREMER: Bericht über 2 Fälle von familiärer Hyalinosis cutis et mucosae (Lipoid-Proteinose).
Hautarzt 6, 491 - 494, 1955.
- HÄLLÉN, J.: Frequency of 'abnormal' serum globulins (M-components) in the aged.
Acta med.scand. 173, 737 - 744, 1963.
- HAENSCH, R.: Purpura hyperglobulinaemica (Waldenström) und andere Hyperglobulinaemien mit haemorrhagischer Diathese.
Hautarzt 5, 241 - 243, 1954.
- HAENSCH, R.: Dys- und Paraproteinaemien und haemorrhagische Diathese.
Hautarzt 10, 97 - 105, 1959.
- HÄSSIG, A.: Die Antigenstruktur der Paraproteine.
Ergeb.n.d. mikrobiol.Immunitätsforschung und experimentellen Therapie.
Springer, Berlin, 1961.
- HAMMACK, W., L.M.CAMBELL, B.N. FROMMEYER: The clinical use of epoxypipidine (Eponate) in multiple myeloma.
Texas Rep.Biol.med. 21, 348, 1963.

- HANICKI, Z., M.HANICKA and H.REMBIESOWA: Immunologic aspects of ataxiateleangiectasia.
Int.Arch.Allerg. 32, 436 - 452, 1967.
- HANSEN, P.F., M.FABER: Raynaud's Syndrome originating from reversible precipitation of Protein.
Acta med.scand. 129, 81, 1947.
- HARDER, H.: Über einige klinische Aspekte der intravasalen Erythrocytenballung.
Schweiz.Med.Wschr. 87, 11 - 13, 1957.
- HARDMEIER, Th.: Skleromyxödem ARNDT-GOTTRON mit Gamma-G-Paraproteinaemie.
Herbsttagung d.Rhein.-Westfäl.Dermatologen, Bonn
22. - 23.10.1966.
- HARDMEIER, Th.: Hautkrankheiten mit Paraproteinaemie.
Schweiz.Med.Wschr. 97, 1595 - 1597, 1967.
- HARMEL-FOURNEUR, KALLIS: Cryoglobulinemie essentielle.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 69, 517 - 520 (1962)
- HARVILLE, D.D., C.A.OWEN, R.K.WINKELMANN: Heparin precipitable fraction in necrotizing vasculitis.
Arch.Derm. 93, 287 - 295, 1966.
- HAUSER, W.: Atrophien.
In: GOTTRON-SCHÖNFELD: Dermatologie und Venerologie
II/2, 856-867
Thieme, Stuttgart, 1958.
- HAVEY, G.T., C.E.RUPE, R.I.McLAUGHRY: Analbuminemia with the nephrotic syndrome.
Henry Ford Hosp.Med.Bull. 7, 194 - 201, 1959.
- HEIDENSTRÖM, N., M.TOTTIE: Haut- und Gelenkveränderungen bei multiplem Myelom.
Acta Dermat.-venereol. 24, 192 - 199, 1943/44.
- HEILMEYER, L.: Innere Medizin und Hautkrankheiten.
Arch.Derm. (Berl.) 191, 27 - 46, 1950.

- HEILMEYER, L., H.BEGEMANN: Klinische Beobachtungen bei Störungen in der Zusammensetzung der Bluteiweißkörper.
Med.Wschr.4, 260 - 265, 1950.
- HEILMEYER, L., W.KELLER, O.VIVELL, K.BETKE, F.WÖHLER and W.KEIDERLING:
Die kongenitale Atransferrinaemie.
Schweiz.med.Wschr. 91, 1203, 1961.
- HEILMEYER, L.: Die Atransferrinaemie.
Acta haemat.(Basel) 36, 40 - 49, 1966.
- HEILMEYER, L., H.MERKER and H.P.WETZEL: Transferrin deficiency associated with nephrotic syndrome.
German Med.Monthly 11, 219 - 223, 1966.
- HEINRICH, R.A., E.C.von der HEIDE, A.R.W.CLIMIE: Cryofibrinogen: Formation and inhibition in heparinized plasma.
Amer.J.Physiol. 204, 419 - 422, 1963.
- HELLWIG, C.A.: Extramedullary plasma cell tumors as observed in various locations.
Arch.Path. 36, 95 - 111, 1943.
- HENNEMANN, H.H.: Allergische Erscheinungen beim Antikörpermangelsyndrom.
Med.Klin. 64, 1312 - 1314, 1969.
- HENSTELL, H.H., M.FEINSTEIN: Interference of abnormal plasma proteins with the clotting mechanism.
Amer.J.Med. 22, 381 - 389, 1957.
- HEREMANS, J.F.: Immunochemical studies on protein pathology. The immunoglobulin concept.
Clin.chim.Acta 4, 639 - 646, 1959.
- HEREMANS, J., M.Th.HEREMANS: Immunelectrophoresis. Introductory remarks.
Acta med.scand., Suppl. 367, 27 - 29, 1961.
- HERRMANN, W.P.: Die Immunelektrophorese und ihre Anwendung in der Dermatologie.
Arch.klin.exp.Derm. 212, 88 - 99, 1960.

- HERRMANN, W.P.: Immunelektrophoretische Untersuchungen an Hautkranken.
Arch.klin.exp.Derm. 212, 226 - 232, 233 - 246,
452 - 459, 1961.
- HERRMANN, W.P., W.FORSTREUTER: Diaplacentare Übertragung eines Paraproteins vom Typ Gamma-G.
Klin. Wschr. 45, 1035 - 1037, 1967.
- HERRMANN, W.P., H.GARIMANN, J.ZACH: Systematisierte Paramyloidose der Haut bei sog. Bence-Jones-Plasmocytom.
Hautarzt 19, 357 - 360, 1968.
- HERRMANN, W.P., H.TRITSCH, H.CISSEÉ: Lympho-reticuläre Granulome der Haut bei sog. Paragranulom der Lymphknoten mit Paraproteinaemie.
Hautarzt 20, 13, 1969.
- HERRMANN, W.P.: Paramyloidosen der Haut und Paraproteinaemie. Vortrag, gehalten während der 28.Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Tübingen, 26.-29.9.1968.
Arch.klin.exp.Derm. 237, 100 - 104, 1970.
- HERZKA, H.: Hemangioma with thrombocytopenia and fibrinogen deficiency in the newborn.
Schweiz.Med.Wschr. 96, 383 - 386, 1966.
- HITZIG, W.H. und A.GIEDION: Fehlen spezifischer beta-Globulinfraktionen unter dem klinischen Bild der Immunparalyse.
Proc.Congr.Europ.Soc.Haemat. 6, 47, 1957.
- HITZIG, W.H., Z.BOSCH, H.u.H.HUSER: Agammaglobulinaemie und A-Lymphocytose mit Schwund des lymphatischen Gewebes.
Helv.paed.Acta 13, 551, 1958.
- HITZIG, W.H. und H.WILLI: Hereditäre lympho-plasmocytäre Dysgenese (Alymphocytose mit Agammaglobulinaemie).
Schweiz.med.Wschr. 91, 1925, 1961.
- HITZIG, W.H.: Die Plasmaproteine der klinischen Medizin.
Springer, Berlin-Heidelberg, 1963.

- HITZIG, W.H., S.BARANDUN u. H.COTTIER: Die Schweizerische Form der Agammaglobulinaemie.
Ergeb.inn.Med.Kinderheilk.N.F. 27, 79 - 154, 1968.
- HÖRDT, W., G.FUCHS, H.KAFFARNIK:
Beitrag zum Krankheitsbild der Kryoglobulinaemie
630 - 636, 1960.
- HOFFMANN, K.: Zoster bei Leukaemien, Lymphogranulomatose, Lymphosarkom und Plasmocytom.
Münch.Med.Wschr. 98, 1693 - 1694, 1956.
- HOFFMANN, H.N., D.S.FREDERICKSON: Tangier disease (familial high density lipoprotein deficiency). Clinical and genetic features in two adults
Amer.J.Med. 39, 582, 1965.
- HOLTZ, K.H. und W.SCHULZE: Beitrag zur Klinik und Pathogenese der Hyalinosis cutis et mucosae (Lipoid-Proteinose URBACH-WIETHE).
Arch.Derm.Syph. (Berlin) 192, 206 - 237, 1950.
- HORNSTEIN, O., H.G.MEYERS: Dermale Symptomatik und Serumweißbild des GOUGEROT-SJÖGREN-Syndroms.
Herbsttagung d.Rhein.-Westfäl.Dermatologen, Bonn,
22. - 23.10.1966.
- HORNSTEIN, O.P., N.HOFMANN: Die Vasculitis allergica und ihre Therapie.
Med. Welt. 23, 86 - 90, 1972.
- HUHNSTOCK, K.: Gamma-G-Paraproteinaemie mit lymphoidzelliger Proliferation.
Therapiewoche 17, 1923 - 1926, 1967.
- HUNTLEY, C.C., J.W.LAFFERTY and A.LYERLY: Antibody deficiency syndrome with increased gamma₁M (B₂M) globulins and absent gamma₁A (B₂) globulins and gamma₂ (G) globulins.
Pediatrics 32, 407 - 415, 1963.
- HURIEZ, Cl., F.DESMONS, M.BOMBART: Plasmocytomes dermiques molins de la fesse.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 70, 743, 1963.
- HUSZ, S., I.SCHNEIDER und E.SZABO: Die dermatologischen Beziehungen der Kryoproteine.
Z.Haut-Geschl.krh. 45, 149 - 160, 1970.

HUTCHINSON, J.H., R.A.HOWELL: Cryoglobulinemia: report of case associated with gangrene of digits.

Ann.Int.Med. 39, 350, 1953.

HUTH, K., J.KRACHT, W.SCHÖNBORN, W.FUHRMANN:
Tangier-Krankheit (Hyp-Alpha-Lipoproteinaemie)

Dtsch.med.Wschr. 95, 2357, 1970.

IPPEN, H.: Porphyria cutanea tarda.
Arch.klin.exp.Derm. 208, 223 - 259, 1959.

IPPEN, H.: Zur Pathogenese der Porphyria cutanea tarda.
Arch.klin.exp.Derm. 212, 467 - 494, 1961.

IPPEN, H.: Allgemeinsymptome der späten Hautporphyria (Porphyria cutanea tarda) als Hinweise für deren Behandlung.
Dtsch.med.Wschr. 86, 127 - 133, 1961.

IPPEN, H., G.GEHRMANN: Untersuchungen zur Erythropoese bei der Porphyria cutanea tarda.
Klin. Wschr. 39, 1060 - 1064, 1961.

JABLONSKA, S., A.STACHOW u. T.POLLATINICKE: Immunelektrophoretische Untersuchungen bei verschiedenen Formen von Erythematodes, teils unter Verwendung patholog. Immunserum.
Hautarzt 14/8, 341 - 344, 1963.

JABLONSKA, S., G.RZESA, J.KALINOWSKA: Heparin precipitable fraction (HPF) in hemorrhagic skin changes.
Dermatologica 133, 402 - 412, 1966.

JABLONSKA, S., A.STACHOW, M.JARZABEK und G.RZESA:
Immunelektrophoretische Untersuchungen beim Pemphigus.
Münch.Med.Wschr. 29, 1530 - 1536, 1967.

JAEGER, M., F.CLÉMENT: Les myelomes multiples sans pic electrophorétique.
Schweiz.med.Wschr. 96, 1510 - 1516, 1966.

JAEGER, M., R.LAPP: Une leucémie lymphoïde chronique avec syndrome de Waldenström à double paraprotéine et syndrome de carence en anticorps.

Schweiz.Med.Wschr. 97, 1461 - 1462, 1967.

JAEGER, B.V.: Cryofibrinogenemia.

New Engl.J.Med. 266, 579 - 583, 1962.

JAHNKE, K., W.SCHOLTAN: Atypische Makroglobulinaemien.

Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 61, 312 - 315, 1955.

JAMES, T.N., E.H.DRAKE: Cryoglobulins in Coronary-artery disease.

New Engl.J.Med. 249, 601, 1953.

JANEWAY, C.A. and D.GITLIN: The gamma globulins.

Advances in Pediatrics 9, 65, 1957.

JANEWAY, C.A.: Diagnosis of hypogammaglobulinemia.

Jama 180, 320 - 321, 1962.

JANEWAY, C.A., F.S.ROSEN, E.MERKER, Ch.A.ALPER: The gamma globulins.

Boston, 1967.

JARNUM, S. and M.SCHWATZ: Hypalbuminemia in gastric carcinoma.

Gastroenterology 38, 769 - 776, 1960,

JARNUM, S., J.M.GLENERT, S.BRYDE-ANDERSEN: Hypoalbuminemia and albumin transport in the intestinal tract.

Bull.Soc.Int.Chir. 23, 183 - 187, 1964.

JEEJEEBHAY, K.N.: Hypoanabolic hypoalbuminaemia in gastro-intestinal disease.

Brit.med.J. I, 30 - 35, 1964.

KALDOR, J., E.TÖRÖK, J.BIRO: Über die Kryoglobulinaemie und ihre Beziehungen zu dermatologischen Erkrankungen.

Arch.klin.exp.Derm. 223, 300 - 309, 1965.

- KALZ, F., P.TELNER, J.H.QUASTEL, S.F.Van STRATEN:
Studies of plasma changes in skin diseases by
paper chromatography.
Arch.Dermat.Syph. 68, 167 - 177, 1953.
- KANZOW, U., G.FRANKEN, F.KUHN: Differenzierung der Paraproteine
beim Plasmocytom und der Makroglobulinaemie
Waldenström.
Dtsch.med.Wschr. 86, 2437 - 2441, 1961.
- KANZOW, U., A.BANIHASCHIE, D.ENGELHORN: Die Paraproteinbande
als Krankheitssymptom.
Med.Welt 29, 1544 - 1548, 1964.
- KANZOW, U., W.ROSENKRANZ: Immunglobuline bei Gesunden und Patienten
mit einer Paraproteinaemie.
Klin.Wschr. 45, 1037 - 1041, 1967.
- KANZOW, U.: Elektrophorese und Immunelektrophorese.
Dtsch.Med.J. 19, 513 - 517, 1968.
- KAPPELER, R., A.KREBS, G.RIVA: Klinik der Makroglobulinaemie Waldenström.
Helv.Med.Acta 25, 54 - 152, 1958.
- KAPPELER, R., A.KREBS, G.RIVA: Klinik der Makroglobulinaemie Waldenström.
Beschreibung von 21 Fällen und Übersicht der Literatur.
In: Riva: Makroglobulinaemie Waldenström.
Basel-Stuttgart, 54 - 152, 1958.
- KATZ, S.I., T.M. JNDERBITZIN and K.M.HALPRIN: The use of human skin for the
detection of anti-epithelial antibodies.
A diagnostic and prognostic test.
S.invest.Derm. 53, 390 - 399, 1969
- KEIDERLING, W.: Transferrin und die Atransferrinaemien.
Verh.dtsch.inn.Med. 70, 273 - 287, 1964.
- KELLER, H.M. und S.BARANDUN: Die haematologischen Befunde beim Anti-
körpermangelsyndrom.
Helv.med.Acta 26, 368 - 391, 1959.

- KERBEL, G.A.: Cryoglobulinemia based on interaction between a 19 S and a 7S gamma globulin.
Arch.Derm.(Ch.) 89, 880 - 881, 1964.
- KESSEL, K.J.: Essentielle Kryofibrinogenaemie.
Verh.dtsch.ges.inn.Med. 66, 732, 1960.
- KEITNER, W.: Klinischer Beitrag zum Krankheitsbild des Plasmocytoms.
Dtsch.Ges.wesen 51, 2401 - 2403, 1968.
- KINGERY, F.A.J., L.F.MONTES: A nonacantholytic bullous dermatosis associated with multiple myeloma.
Arch.Derm.(Ch.) 78, 293 - 298, 1958.
- KINT, A.: Les manifestations cutanées de la maladie de Kahler.
Arch.belg.Derm. 17, 148 - 160, 1961.
- KJARTANSSON, S., R.M.FUSARO, W.C.PETERSON: Dermatitis herpetiformis and Herpes gestationis.
J.Invest.Derm. 47, 480 - 483, 1966.
- KLEMM, D., W.HUNSTEIN, H.LANGENDORFF: Atypische Makroglobuline beim Plasmocytom.
Dtsch.Med.Wschr. 89, 877 - 883, 1964.
- KLEMM, D., W.HUNSTEIN, H.-G.HARWERTH: Zur Klassifizierung atypischer paraproteinaemischer Haemoblastosen.
Blut 11, 208 - 235, 1965.
- KOCH, D., H.ODENTHAL, W.VEITHACKE: Atypische Paraproteinosen im Ultrazentrifugendiagramm.
Dtsch.Med.Wschr. 85, 497 - 500, 1960.
- KOCH, D.: Die Einteilung der Paraproteine.
Dtsch.Med.Wschr. 90, 1410 - 1412, 1965.
- KOCH, D., U.KINDLER: Über eine 'inkonstante, atypische Paraproteinaemie'.
Dtsch.Med.Wschr. 92, 838 - 840, 1967.

- KOCH, D., U.KINDLER: Das quantitative Verhalten der Immunglobuline bei benigner und maligner Paraproteinaemie.
Dtsch.Med.Wschr. 93, 1766 - 1769, 1968.
- KOHN, J.: Zur Technik der Celluloseacetat-Elektrophorese I und II.
Ärztl.Lab. 10, 233 - 248, 269 - 278, 1964.
- KONTSOULIERIS, E.: Purpura with hypogammaglobulinemia.
Lancet 2, 1301 - 1302, 1968.
- KORST, D.R., C.H.KRATOCHVIL: 'Cryofibrinogen' in a case of lung neoplasm associated with thrombophlebitis migrans.
Blood (Balt.) 10, 945 - 953, 1955.
- KORST, D.R., C.A.OWEN, R.K.WINKELMANN: Heparin precipitable fraction in necrotizing vasculitis.
Arch.Derm.(Ch.) 93, 287 - 295, 1966.
- KORTING, G.W.: Tonsillen-Metastase bei einer Melanom-Kranken mit sekundärem Antikörpermangelsyndrom.
Med.Welt I, 941 - 942, 1965.
- KRAUS, Z., F.MATEJA, J.MAZÁK: Myelogramm and cryoglobuline in acrodermatitis chronica atrophicans.
Acta dermat.-venereol. 43, 163 - 175, 1963.
- KRAUS, Z., F.MATEJA: Immuno-electrophoretic analysis in acrodermatitis chronica atrophicans.
Acta dermat.-venereol. 46, 217 - 223, 1966.
- KREBS, A, U.HESS u.R.BÜTLER: Vergleichende immunoelektrophoretische Untersuchungen bei Psoriasis arthropathica, Psoriasis vulgaris und primär chronischer Polyarthrititis.
Schweiz.med.Wschr. 93, 492 - 495, 1963.
- KREBS, A.: Immunelektrophoretische Untersuchungen bei Psoriasis arthropathica, Psoriasis vulgaris und primär chronischer Polyarthrititis.
Dermatologica (Basel) 127, 86 - 93, 1963.
- KREIBICH, K.: Plasmomylom der Haut.
Fol.haematol. (Lpz.) 18, 94 - 99, 1914.

- KREPLER, P., C.STEFFEN, I.PECKER und R.TIMPL:
Klinische, serologische und immunchemische
Beobachtungen und Untersuchungen bei einem Fall
von agammaglobulinaemischen Antikörpermangelsyndrom
mit Agranulocytose.
Wien.klin.Wschr. 77, 145 - 149, 1965.
- KRESBACH, H.: Zur Klinik und Ätiopathogenese oberflächlicher
Vasculitiden an den Beinen.
Z.Haut-Geschl.-Krk. 44, 795 - 806, 1969.
- KUEHN, R.A.: β -Paraproteinose (atypische Makroglobulinaemie) und
Hypo-Gamma-Globulinaemie bei Bronchialkarzinom.
Z.ges.inn.Med. 15, 977 - 978, 1960.
- KUEPPERS, F., W.A.BRISCOE and A.G.BEARN: Hereditary deficiency of
serum alpha-1 antitrypsin.
Science 146, 1678 - 1679, 1964.
- KUEPPERS, F., A.W.BRISCOE, A.G.BEARN: Hereditary deficiency of serum
alpha-1 antitrypsin.
Science 146, 1678 - 1679, 1965.
- KUEPPERS, F., A.BEARN: A possible experimental approach to the
association of hereditary alpha-1-antitrypsin and
pulmonary amphysema.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 121, 1207 - 1209, 1966.
- KUHN, E.: Serum- und Sternalpunktatsveränderungen bei Er-
krankungen der Haut und Gefäße.
Klin.Wschr. 30, 1100 - 1101, 1952.
- KUMFERT, R.: Defektdysproteinaemie. Diss.
Erlangen, 1969.
- KUNKEL, H.G., J.KILLANDER, M.MANNIK: Current trends in immuno-
globulin research.
Acta med.scand.Suppl. 445, 63 - 73, 1966.
- KUSHNER, D.S., A.DUBLIN, W.P.DOULON, D.BRONSKY: Familial hypo-
gammaglobulinemia, splenomegaly and leukopenia.
Amer.J.Med. 29, 33 - 42, 1960.

- LABI, M.: Protein-losing enteropathy.
Harefuah 61, 158 - 161, 1961.
- LAMERZ, R., A.FATEH-MOGHADAM: Immunelektrophoretische Differenzierung der Paraproteine.
Fortschr.Med. 89, 332 - 335, 1971.
- LAMY, M., J.FREZAL, J.POLONOVSKI and J.REY: L'absence congenitale des beta-lipoprotéines.
Presse Méd. 69, 1511, 1961.
- LANE, S.L.: Plasmocytoma of the mandible.
Oral Surg., Oral Med., Oral Path. 5, 434, 1952.
- LANGHOF, H., G.BRAUN, H.MATZKOWSKI: Livedo reticularis durch Kältege-
lierung des Blutes bei Gamma-Plasmocytom.
Arch.klin.exp.Derm. 205, 343 - 350, 1957.
- LAUGIER, P., J.F.LEVY, J.ZIMMER: Electrophorèse et immuno-électro-
phorèse de sérum de psoriasiques.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 71, 375 - 378, 1964.
- LAURELL, C.B., J.WALDENSTRÖM: Sera with exceptional appearance and the
euglobulin reaction as screen Test.
Acta med.scand.Suppl. 376 ad 170, 97 - 100, 1961.
- LAYMON, C.W. and E.M.HILL: An appraisal of hyalinosi cutis et
mucosae.
Arch.Derm.Syph. (Chic.) 75, 55 - 65, 1957.
- LEE, J.H.jr. and R.F.KIRK: Pregnancy associated with giant hemangioma,
thrombocytopenia and fibrinogenopenia (KASABACH-MERRITT-
syndrome). Report of a case.
Obstet.Gynec. 29, 24 - 29, 1967.
- LEINBROCK, A.: Veränderungen der elektrophoretischen Proteinspektren
im Serum und in der Blasenflüssigkeit und Verhalten der
Serumlabilitätsteste bei verschiedenen Pemphigusformen.
Arch.Derm.Syph. (Berl.) 192, 535 - 563, 1951.
- : Dysproteinaemien bei Dermatosen.
Hautarzt 3, 9 - 21, 1952.

- LEINBROCK, A.: Der cutane und allgemeine Reaktionsablauf bei Dermatosen im Spiegelbild inverser Blutproteinbewegungen.
Derm.Wschr. 128, 1191 - 1192, 1953.
- : Dysproteinaemien bei Erythematodes und ihre Beziehungen zum L.E.-Zellphänomen.
Derm.Wschr. 129, 189, 1954.
- : Erfolg und Versagen der Chemotherapie bei Dermatosen im Spiegelbild der Serumproteinbewegungen.
Arch.Derm.Syph. (Berl.) 200, 530 - 536, 1955.
- : Die Elektrophorese in der Dermatologie.
In: Die quantitative Elektrophorese in der Medizin, hrsg.von H.J.Antweiler. Berlin: Springer 1957.
- : Das Plasmocytom und seine pathologischen Hautveränderungen.
Hautarzt 9, 249 - 259, 1958.
- : Elektrophorese.
In: Dermatologie und Venerologie, hrsg. von H.A.GOTTRON und W.SCHÖNFELD.
Bd. I/1, Stuttgart: G.Thieme, 1961.
- LEMENAGER, J., J.ROUSSELOT, M.PELLET, M.LANIECE: Macroglobulinémie de Waldenström avec localisation médiastino-pulmonaire.
J.franç. Méd.Chir.thor. 17, 625 - 634, 1963.
- LENNOX, E.S., M.COHN: Immunglobulins.
Ann.Rev.Biochem. 36, 365 - 406, 1967.
- LEONHARDT, T.: Hereditary hypergammaglobulinaemia and systemic lupus erythematodes.
Acta med.scand. 165, 371 - 393, 1959.
- LENER, A.G., C.J.WATSON: Studies of cryoglobulins.
I. Unusual purpura associated with the presence of a high-concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin).
Amer.J.med.Sc. 214, 410 - 415, 1947.

- LEVER, W.F.: The proteins in pemphigus vulgaris.
I. Electrophoretic analysis of the proteins in the blood serum of patients with pemphigus vulgaris.
J. Invest. Dermat. 14, 205 - 217, 1950.
- : The proteins in pemphigus vulgaris.
II. Electrophoretic analysis of the proteins in the blister fluid of patients with pemphigus vulgaris.
J. Invest. Derm. 14, 219 - 226, 1950.
- , J.G. MacLEAN: The proteins in pemphigus vulgaris.
III. The effect of infusions of human serum albumin on the proteins in the blood serum of patients with pemphigus vulgaris.
J. Invest. Derm. 15, 215-222, 1950.
- , E.L. SCHULTZ, N.A. HURLEY: Plasma proteins in various diseases of the skin: Electrophoretic studies.
Arch. Derm. (Ch.) 63, 702 - 728, 1951.
- , N.A. HURLEY, A.E. BLANEY: The proteins in pemphigus vulgaris.
IV. Determination of the plasma proteins by electrophoresis and chemical fractionation in patients with pemphigus under treatment with ACTH or cortisone.
J. Invest. Derm. 19, 55 - 70, 1952.
- LEVER, W.F.: Bestimmung der Lipoproteine und Glykoproteine im Plasma von Patienten mit verschiedenen Hautkrankheiten.
Hautarzt 4, 426 - 428, 1953.
- LEVIN, H.A., R.G. FREEMANN, F.E. SMITH, M. LANE: Multiple extramedullary plasmacytomas.
Arch. Derm. 96, 456 - 461, 1967.
- LEVY, J.F., J. ZIMMER: L'immuno-électrophorèse a-t-elle und Utilité en dermatologic.
Strasbourg méd. 14, 804, 1963.
- LICHT, W., H. ZAUN: Paraproteinaemie bei systematisierter Haut-Muskel-Paramyloidose?
Dtsch. Med. Wschr. 90, 1516 - 1520, 1965.

- LIM, S.D., R.M.FUSARO: Pemphigus vulgaris.
I. Analysis of β -2-A and β -2-M serum proteins
by immunoelectrophoresis.
J.Invest. Derm. 39, 303 - 306, 1962.
- LIM, S.D., R.M.FUSARO: Pemphigus vulgaris.
II. An abnormal protein of blister fluid and serum
demonstrable by immunoelectrophoresis in pemphigus
vulgaris.
J.Invest.Derm. 4, 173 - 176, 1963.
- LÖFFLER, H., A.KNOPP, H.-J.KRECKE: Plasmocytome 'ohne Paraprotein'.
Dtsch.Med.Wschr. 92, 334 - 338, 1967.
- LOHNES, H.: Das ABC des Rheumatismus.
Alma-Mater Verlags G.m.b.H. Konstanz, 1967.
- LYNCH, W.J., R.A.JOSKE: The occurrence of abnormal serum proteins
in patients with epithelial neoplasms.
J.clin.Path. 19, 461, 1966.
- MACKAY, I.R., N.ERIKSEN, A.G.MOTULSKY, W.VOLWILER: Cryo- and
macroglobulinemia: Electrophoretic, ultracentrifugal
and clinic studies.
Amer.J.Med. 20, 564 - 587, 1956.
- MACKAY, I.R., L.I.TAFT, E.F.WOOD: Clinical features and pathogenesis
of macroglobulinemia.
Brit.med.J. I, 561 - 563, 1957.
- MÄRKI, H.H., F.WUHRMANN: Rudimentäre Paraproteinaemie: Frühform des
multiplen Myeloms?
Schweiz.Med.Wschr. 93, 1381 - 1387, 1963.
- MÄRKI, H.H., F. WUHRMANN: Häufigkeit und klinische Bedeutung der
Paraproteinaemie.
Klin.Wschr. 43, 85 - 90, 1965.
- MÄRKI, H.H.: Der Nachweis von Paraproteinen.
Dtsch.Med.Wschr. 91, 1502 - 1503, 1966.
- MAJERUS, J.P.: A propos de quelques dermatoses avec modifications
immunoélectrophorétique particulières.
Dermatologica Basel 139, 291 - 295, 1969.

MALEVILLE, J., E.HEID, P.ROUSSELOT, H.BERGOEND, E.GROSMANS, A.ARAUJO:
Purpura dysglobulinémique et syndrome de Gougerot-Sjögren.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 74, 696 - 698, 1967.

MANCINI, G., A.O.CARBONARA, J.F.HEREMANS: Immunochemical quantitation
of antigens by single radial immunodiffusion.
Immunochimistry 2, 235, 1965.

MANNIK, M. and H.G.KUNKEL: The immunoglobulins.
In: Samter, M. and H.L.Alexander: Immunological Diseases
S. 278 - 304,
London: J. and A.Churchill Ltd. 1965.

MARCUSSEN, P.V.: Hypoglobulinemia in pyoderma gangraenosum.
J.Invest.Derm. 24, 275 - 280, 1955.

MARGHESCU, S., O.BRAUN-FALCO: Immunologischer Nachweis von Serumproteinen
in Psoriasis-Schuppen-Extrakten.
Arch.klin.exp.Derm. 223, 157 - 164, 1965.

MARGHESCU, S.: Quantitativer Nachweis von Serumproteinen in Psoriasis-
Schuppen.
Arch.klin.exp.Derm. 227, 832 - 835, 1966.

--- : Über die quantitative Bestimmung der Immunglobuline und
der Komplementaktivität im Blutserum von Dermatosen und
ihre kritische Beurteilung.
Arch.klin.exp.Derm. 231, 120 - 129, 1968.

--- : Über die quantitative Bestimmung der Immunglobuline und
der Komplementaktivität im Blutserum bei Dermatosen.
II. Ergebnisse der Messung der haemolytischen Komplement-
aktivität des Komplementbestandteils β -1-A und der Immun-
globuline gamma-G, gamma-A und gamma-M bei Hautgesunden
und Hautkranken.
Arch.klin.exp.Derm. 231, 130 - 149, 1968.

--- : Über die quantitative Bestimmung des Komplements
mittels Immundiffusion.
Klin.Wschr. 46, 991 - 995, 1968.

--- : Bedeutung quantitativer Bestimmungen von Immunglobulinen
im Serum bei Dermatosen.
Arch.klin.exp.Derm. 238, 32 - 40, 1970.

MARGHESCU, S., O.BRAUN-FALCO: Quantitatives Verhalten vom Immunglobulinen und Komplement bei Psoriasis. Ein Beitrag zur Frage der Bedeutung von Immunfaktoren bei Psoriasis.

Arch.klin.exp.Derm. 238, 417 - 428, 1970.

MARMONT, A.M., F.A.FUSCO, A.GAY, L.MARIOTTI: Intravascular erythrocyte aggregation (sludged blood) in multiple myeloma.

Acta haemat. 18, 49 - 58, 1957.

MARMONT, A., E.DAMASIO: Démonstration par immunofluorescence de la production d'immunoglobuline IgM dans les cellules lymphoblastiques médullaires de la cryoagglutininémie idiopathique chronique.

Schweiz.med.Wschr. 97, 1481, 1967.

MARMONT, A.M., E.E.DAMASIO: Immunocytologic studies in the monoclonal immunoproliferative diseases.

Proc.Int.Symp.of Gammopathies, infections, cancer a. immunity. Mailand, 28 - 37, 1968.

MASOPIST, J. and G.VOLNA: Changes of gammaglobulin in childhood. II. Hypogammaglobulinemia in eczema in children.

Cesk. Pediat. 15, 289 - 295, 1960.

MATRAS, A., R.STÜBEL: Über vergleichende elektrophoretische Untersuchungen von Serum und Blaseninhalt bei blasenbildenden Dermatosen.

Derm.Wschr. 140, 828 - 832, 1959.

MAYOCK, R.L., P.BERTRAND, C.E.MORRISON, J.SCOTT: Manifestations of Sarcoidosis Analysis of 145 patients with a review of sine series selected from the literature.

Am.J.Med. 35, 67, 1963.

MCCARTHY, J.T., E.OSEFMANN, P.C.LOMBARDO, K.TAKATSUKI: An abnormal serum globulin in lichen myxoedematosus.

Arch.Derm. (Ch.) 89, 446 - 450, 1964.

McKEE, P.A., J.M.KALBFLEISCH, R.M.BIRD: Incidence and significance of cryofibrinogenemia.

J.Lab.Clin.Med. 61, 203 - 210, 1962.

- McKUSICK, V.A. and H.E.CROSS: Ataxia-telangiectasia and Swiss-type agammaglobulinemia. Two genetic disorders of the immune mechanism in related Amish sibships.
Jama 195, 739 - 745, 1966.
- MEIERS, H.G.: Kryomakroglobulinaemische Purpura.
Z. f.H. u.G. 41, 445 - 452, 1966.
- MEIERS, H.G., C.ORFANOS, W.H.SCHILLING: Paraproteinaemien bei Hautkranken.
Hautarzt 18, 307 - 316, 1967.
- MEIERS, H.G.: Serumeiweißsubstitution bei Verbrennungskranken.
Dtsch.Ärztebl. 65, 609 - 610, 1968.
- MEIERS, H.G.: Geschwülste der Haut bei Paraproteinosen.
94.Tagg.d.Verein.Rhein.-West.Dermatologen, Aachen, 7.4.1968.
- MEIERS, H.G.: Morbus WALDENSTRÖM der Haut. Immunchemische Untersuchung der Paraproteinbildung im Hauttumor.
Dtsch.Med.Wschr. 93, 1795 - 1800, 1968.
- MEIERS, H.G.: Die Gürtelrose als Komplikation.
Med.Welt 19, 1973 - 1976, 1968.
- MEIERS, H.G., D.BEISENHERZ, H.BRÜSTER, D.STRASSBURGER, H.GREUEL:
alpha-1-Antitrypsin-Defekt und Lungenemphysem.
Dtsch.Med.Wschr. 93, 1633 - 1636, 1968.
- MEIERS, H.G., G.GEHRMANN: 'Maligner Zoster' bei normproteinaemischem Plasmocytom (Bence-Jones-Plasmocytom).
Dtsch.Med.Wschr. 93, 435 - 438, 1968.
- MEIERS, H.G., A.GREITHER: Hautveränderungen bei Patienten mit kälte- oder wasserlabilen Blueiweißkörpern.
28.Tagg.d.Dtsch.Dermatol.Ges., Tübingen, 1968.
- MEIERS, H.G., H.IPPEN: Ahaemopexinaemie bei Porphyria cutanea tarda.
Klin. Wschr. 46, 560 - 561, 1968.

- MEIERS, H.G., C.ORFANOS: Vorkommen von Nebennierenrinden-Erkrankungen, pathologischen Bluteiweißkörpern und Vasculitis bei chronisch vegetierenden und fistulösen Pyodermien.
Dermatologica 136, 305 - 310, 1968.
- MEIERS, H.G.: Habilitationsschrift.
 Düsseldorf 1969.
- MEIERS, H.G., A.GREITHER: Hautveränderungen bei Patienten mit kälte- oder wasserlabilen Bluteiweißkörpern.
Arch.klin.exp.Derm. 237, 395 - 401, 1970.
- MEIERS, H.G.: Hautkrankheiten und Serumproteinmängel.
 Hautarzt 23, 339 - 344, 1972.
- MEYERSON, L.G., J.J.STAGNONE: Schmall bowel changes in dermatitis herpetiformis.
STH.Med.J. 62/8, 971 - 975, 1969.
- MENKIN, V.: Newer concepts of inflammation.
 Springfield 1950.
- MICHALOWSKI, R., B.TORUN: Angéites papulo-necrotiques disséminées de la peau et la cryoglobulinémie.
Sem. Hôp. (Paris) 40, 1107 - 1112, 1964.
- MICHALOWSKI, R., B.TORUN: Gemeinsames Auftreten von Kältepurpura und Kryoglobulinaemie mit Kälteurticaria.
Derm.Wschr. 152, 980 - 988, 1966.
- MIESCHER, G.: Eruptive Milien und Epithelioma adenoides cysticum Brooke.
 Dermatologica 115, 712 - 716, 1957.
- MIESCHER, P.A., R.T.McCLUSKEY, N.F.ROTHFIELD, A.MIESCHER: Der viscerale Lupus erythematoses.
In: Handb.Haut- u.Geschl.Krh. Erg. Bd.II/2, pp. 472 - 517
Hrs.Jadassohn: Springer,Berlin-Heidelberg-New York, 1964.
- MÖSLEIN, P.: Die Eiweiß-Elektrophorese in der Dermatologie.
 Hautarzt 481-489, 1959.

- MOLDENHAUER, E.: Purpura traumatica im Bereich der dem Licht ausgesetzten Hautpartien bei Plasmocytom.
Derm.Wschr. 152, 1001 - 1007, 1966.
- MORSE, J.H., H.J.MÜLLER-EBERHARD and H.G.KUNKEL: Depression of complement components in systemic lupus erythematosus and the effect of steroids.
Arthr.and Rheum. 4, 427, 1961.
- MÜLLER, W.: Generalisierte plane Xanthomatosis bei Paraproteinaemie.
Derm.Wschr. 146, 89 - 90, 1962.
- MÜLLER-EBERHARD, H.J.: Two Proteins of human serum related to the complement system.
Ann.NY Acad. Sci. 94, 4, 1961
- MURRAY, R.F.jr., J.G.ROBINSON, S.VISNICH: Observations on the inheritance of hypohaptoglobulinemia.
Acta genet.(Basel) 16, 113 - 121, 1966.
- MUSTAKALLIO, K.K., A.LASSUS, T.PUTKONEN, O.WAGER: Cryoglobulins and rheumatoid factor in systemic lupus erythematosus.
Acta derm.-venereol. 47, 241 - 248, 1967.
- MUSTAKALLIO, K.K., A.LASSUS, T.PUTKONEN, O.WAGER: Cryoglobulins and rheumatoid factor in sera from chronic false positive seroreactions for syphilis.
Acta derm.-venereol.47, 249 - 254, 1967.
- MUSTAKALLIO, K.K., O.WAGER: Dermatological and immunological aspects of cryoglobulinemia.
Int.Dermatol.Kongr., München, 1967.
- NICOLAU, S.G., AL.BADANOIU: Beobachtungen über die Bedeutung des Vorkommens kryoglobulinaemischer Zustände bei einigen Dermatosen.
Hautarzt 15, 21 - 25, 1964.
- NILSSON, I.M., J.E.NILÉHN, S.CRONBERG and G.NORDEN: Hypofibrinogenaemia and massive thrombosis.
Acta med.scand. 180, 65 - 76, 1966.
- NÖDL, F.: Purpura bei essentieller Kryoglobulinaemie.
Arch.klin.exp. Derm. 210, 76 - 85, 1960.

- NÖDL, F., H.ZAUN: Zur Klinik und Histologie der systematisierten Haut-Muskel-Paraamyloidose.
Arch.klin.exp.Derm. 220, 393 - 416, 1964.
- NORMAN, A.: Electrophoretic studies in some diseases of the skin.
Acta dermat.-venereol. 34, 118 - 121, 1954.
- NOVER, A., M.GLEES: Tränendrüsenbeteiligung bei der Makroglobulinaemie Waldenström.
Klin. Wschr. 44, 462 - 464, 1966.
- OBERLING, F., M.L.NORTH, S.MAYER, R.WAITZ: Dysprotéinémie à manifestations cutanées majeures.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 75, 99 - 100, 1968.
- ODENTHAL, H.: Entzündung und Bluteiweißkörper.
Thieme, Stuttgart 1958.
- OEHLISCHLAGEL, G., K.STOLLMANN, F.SCHRÖPL: Ungewöhnliche Haemangiomatose der Haut bei Plasmocytose.
Hautarzt 19, 210 - 215, 1968.
- ORFANOS, C., G.K.STEIGLEDER: Die tumorbildende cutane Form des Morbus Waldenström.
Dtsch.Med.Wschr. 92, 1449 - 1454, 1475 - 1477, 1967.
- ORFANOS, C., H.G.MEIER: Ulcerierende epitheloidzellige Granulomatose der Haut bei Antikörpermangelsyndrom.
Dermatologica 136, 65 - 84, 1968.
- ORFANOS, C.: Cytomorphologische Grundlagen der Immunglobulinproduktion in der Haut.
Arch.klin.exp.Derm. 238, 40 - 46, 1970.
- OSSEMAN, E.F. and D.LAWLOR: Immuno-electrophoretic characterization of the Serum and Urinary Proteins in Plasma cell myeloma and Waldenström's macro globulinemia.
Ann.New York Acad.Sci., 94, 93, 1961.
- OSSEMAN, E.F., K.TAKATSUKI: Clinical and immunochemical studies of four cases of heavy chain disease.
Amer.J.Med. 37, 351 - 373, 1964.

- OTT, H.: Albuminbildung bei Analbuminaemie.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 67, 311 - 315, 1962.
- OWEN, J.A., W.R.PITNEY, J.F.O'DEA: 'Myeloma' serum electrophoretic patterns in conditions other than myelomatosis.
J.clin.Path. 12, 344 - 350, 1959.
- PATAKFALVI, A., R.BACKHAUSZ and J.LAJOS: Antibody deficiency syndrome associated with plasmocytoma.
Orv.Hetil. 109, 188 - 192, 1968.
- PEETON, F., E.von LOGHEM-LANGEREIS: IgM-IgG (β -2-M₂S gamma) cryoglobulinaemia. An auto-immune phenomenon.
Vox Sang. 10, 281, 1965.
- PELZIG, A.: Essential cryoglobulinemia with Purpura.

Arch.Derm.Syph. 67, 429, 1953.
- PERRY, O., H.MONTGOMERY, J.M.STICKNEY: Further observations on lichen myxoedematosus.
Ann.int.Med. 53, 955, 1960.
- PETERSON, R.D.A., R.A.PAGE and R.A.GOOD: Wheal and erythema allergy in patients with agammaglobulinemia.
J.Allergy 33, 406 - 411, 1962.
- PETRES, J., D.KLEMM, P.MAJERT: Immunelektrophoretische Untersuchungen bei Psoriasis vulgaris und bei psoriatischer Arthropathie.
Arch.klin.exp.Derm. 230, 203 - 208, 1967.
- PETRES, J., P.MAJERT: Immunelektrophorese bei psoriatischer Arthropathie.
Arch.klin.exp.Derm. 232, 398 - 402, 1968.
- PIPER, W., Th.HARDMEIER, E.SCHÄFER: Das Skleromyxödem ARNDT-GOTTRON: eine paraproteinaemische Erkrankung.
Schweiz.med.Wschr. 97, 829 - 838, 1967.
- PORTO, J.A., H.T.CARDOSO, I.A.A.VENANCIO: Presend of an atypical serum globulin in localised cutaneous amyloidosis.
J.Invest.Derm. 40, 169 - 171, 1963.

- POWERS, J.J.: Essential cryoglobulinemia manifested by peripheral gangrenes and massive purpura: Report of a case.
Amer.J.Clin.Path. 30, 58 - 64, 1958.
- PRASAD, A.S., H.S.BLOCH: Macroglobulinemia secondary to a lymphosarcoma of the brain.
Arch.int.Med. 105, 316 - 319, 1960.
- PRELLWITZ, W., C.-H.HAMMAR: Chromatographische, sedimentations-analytische und stärkeelektrophoretische Untersuchungen an Paraproteinen.
Klin. Wschr. 44, 989 - 998, 1966.
- PROPPE, A., V.BECKER, Th.HARDMEIER: Skleromyxödem ARNDT-GOTTRON.
Hautarzt 20, 53 - 59, 1969.
- RAITH, W.: Hautnekrosen bei essentieller Kryofibrinogenaemie.
Z.Haut- u.Geschl.krh. 40, 409-420, 1966.
- RAWNSLEY, H.M., W.B.SHELLEY: Cold urticaria with cryoglobulinemia.
Arch.Derm.(Ch.) 98, 12 - 17, 1968.
- REGNIERS, P., R.I.WIEME, Ch.WUNDERLY, P.BURTIN: A propos d'un cas de macroglobulinémie (maladie de Waldenström) présentant quelques aspects histologiques et biochimiques remarquables.
Schweiz.med.Wschr. 86, 1140, 1956.
- REISS, F., P.FROST: Lupus erythematosus with leg ulcers.
Arch.Derm.Syph. 86, 371 - 373, 1962.
- REVOL, L., R.NORMAND, F.CREYSEL, F.FREYCON, A.GONIN: Forme cutanée de lymphoréticulose avec macroglobulinémie (maladie de Waldenström).
Lyon méd. 94, 647 - 661, 1962.
- RIETHMÜLLER, G., M.MELTZER, E.FRANKLIN, P.MIESCHER: Serum complement levels in patients with mixed (IgM-IgG) cryoglobulinemia.
Clin.exp.Immunol. I, 337, 1966.
- RINELLA, J.L.: Afibrinogenemia; etiology and management. A review of the literature.
Harper Hosp.Bull. 20, 164 - 171, 1962.

- RITTMAYER, K., J.SCHLACHETZKI: Paramyloidose, Makroglossie und Karpaltunnelsyndrom bei Plasmocytom.
Dtsch.Med.Wschr. 93, 353 - 355, 1968.
- RITZMANN, St.E., R.H.THURM, W.E.TRUALX, W.C.LEVIN: The syndrome of macroglobulinemia.
Arch.int.Med. 105, 939 - 965, 1960.
- RITZMANN, S.E., W.C.LEVIN: Cryopathies: A review: Classification, diagnostic and therapeutic considerations.
Arch.Int.Med. 107, 754 - 772, 1961.
- RIVA, G.: Das Serumweißbild.
Bern-Stuttgart, 1960.
- RIVA, G.: Die klinische Bedeutung des Serumproteinbildes.
Bull.Schweiz.Akad.méd.Wiss. 17, 178, 1961.
- RIVA, G.: Idiopathische und Begleitparaproteinaemien.
Helv.med.Acta 31, 285, 1964.
- RIVER, G.L., W.F.SCHORR: Malignant skin tumors in multiple myeloma.
Arch.Derm.(Ch.) 93, 432 - 438, 1966.
- ROBERT, P.: Serumuntersuchungen, insbesondere mit der Elektrophorese, bei verschiedenen Hautkrankheiten.
Dermatologica 97/S, 89 - 103, 1948.
- RODERMUND, O.-E.: Zur Amyloidosis cutis nodularis atrophicans (GOTTRON, 1950). Gleichzeitig ein Beitrag zur Einteilung der Amyloidosen.
Arch.klin.exp.Derm. 230, 153 - 171, 1967.
- RODERMUND, O.-E.: Zur Hyalinosis cutis et mucosae (URBACH-WIETHE).
Z.Haut- u.Geschl.krh. 43, 493 - 503, 1968.
- RODERMUND, O.-E.: Zur Verteilung von Plasmaproteinen in Blut und Haut.
Arch.klin.exp.Derm. 237, 684 - 689, 1970.
- RODERMUND, O.-E. und A.LEINBROCK: Ein Beitrag zur Methodik biochemischer Untersuchungen an Hauteiweißen.
Arch.klin.exp.Derm. 239, 329 - 346, 1971.

- RÖCKL, H., R.JAROSCHKA: Erfahrungen über papierelektrophoretische Bestimmungen der Serumeiweißkörper bei verschiedenen Dermatosen.
Hautarzt 3, 278 - 280, 1952.
- RÖCKL, H., R.JAROSCHKA: Verhalten der Serumeiweißkörper bei Dermatosen.
Arch.Derm.(Berl.) 196, 223 - 255, 1953.
- RÖCKL, H., H.BORCHERS, F.SCHRÖPL: Lymphoreticulose der Haut mit Makroglobulinaemie als Sonderform der Makroglobulinaemie Waldenström?
Hautarzt 13, 491 - 499, 1962.
- RÖCKL, H.: Pyodermien.
Jadassohns Handb.d.Haut- u.Geschl.krh.,
Ergw., Bd.IV/1A, Berlin-Heidelberg-New York, 1964.
- RÖCKL, H., M.KNEDEL, F.SCHRÖPL: Über das Vorkommen von Paraproteinaemie bei Pyodermie ulcerosa serpiginosa (Pyoderma gangraeniosum - Dermatitis ulcerosa).
Hautarzt 15, 165 - 171, 1964.
- ROEMHELD, L., S.SANDKÜHLER: Beitrag zur Makroglobulinaemie.
Dtsch.Med.Wschr. 82, 2068 - 2069, 1957.
- RÖRVIK, K.: Cryoglobulinemia; survey an case report.
Acta med.scand. 137, 390, 1950.
- RÖRVIK, K.: Cryoglobulinemia; survey an case report.
Acta med.scand. 5, 390, 1950.
- RÖRVIK, K.: Syndrome of high-titred cold haemagglutination; survey and case report.
Acta med.scand. 148, 299, 1954.
- ROSEGAN, M., F.E.TROBAUCH, W.H.DANFORTH: Agammaglobulinemia in the adult.
Amer.J.Med. 19, 303 - 313, 1955.

- ROSEN, F.S. and C.A.JANEWAY: Diagnosis and treatment of antibody deficiency syndromes.
Postgrad.Med. 43, 188 - 194, 1968.
- ROSER, H.: Zum Nachweis von Paraproteinen und ihrer klinischen Bedeutung.
Dtsch.Med.Wschr. 93, 1324 - 1326, 1968.
- ROTHSCHILD, M.A., S.S.SCHREIBER, M.ORATZ and H.L. McGEE:
The effects of adrenocortical hormones on albumin metabolism studied with albumin-I 131.
J.clin.Invest. 37, 1229, 1958.
- ROWELL, N.R.: Dermatological manifestations of the immunity deficiency syndromes.
Brit.J.Dermat. 80, 618 - 620, 1968.
- RUDKOWSKI, Z.: Znaczenie badania immunoelektroforetycznego rozpoznawaniu chorób Kolagenowych.
Pol.Tyg.lek. 18, 1594, 1963.
- RUITER, M.: Possible connection between an abnormal plasma fraction (H.P.F.) and vascular fibrinoid in arteriolitis (vasculitis) 'allergica' cutis.
J.Invest.Derm. 38, 117 - 121, 1962.
- RUITER, M., F.H.OSWALD: Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Arteriolitis (Vasculitis) allergica cutis.
Hautarzt 14, 6 - 17, 1963.
- SALT, H.B., O.H.WOLFF, J.K.LLOYD, A.S.FOSBROOKE, A.H.CAMERON and D.V.HUBBLE:
On having no beta-lipoprotein. A syndrome comprising alpha-beta lipoproteinaemia, Acanthocytosis and steatorrhea.
Lancet 11, 325, 1960.
- SANDOR, G., R.VARGUES, J.COLAS-BELCOUR, P.SLIZEWICZ: Deux formes de macroglobulinémie distinctes sur le plan humoral.
Bull.Acad.Méd.(Paris) 142, 289 - 296, 1958.
- SELIGMANN, M.: Etudes immunologiques sur le lupus érythémateux disséminé.
Rev.franç.Etud.clin.biol. 3, 558 - 584, 1958.

- SELIGMANN, M., C.HANAU: Etude immuno-électrophorétique du sérum de malades atteints de lupus érythémateux disséminé.
Rev.Hémat. 13, 239 - 448, 1958.
- SELIGMANN, M.: Immunoélectrophoretische Untersuchung des Serums bei Lupus erythematoses disseminatus.
In: Graber/Brutin: Immuno-Elektrophoretische Analyse
Elsevier Publishing Company Amsterdam 1964.
- SIA, R.H.P., H.WU: Serum globulin in Kalar Azar.
Chin.Med.J. 35, 527, 1921.
35, 38, 1924.
- SMITH, R.T., C.VAUBEL, L.THOMAS: Experimental and clinical studies of fibrinogen and heparin precipitable fibrinogen, particularly as related to fibrinoid disease.
Bull.Univ.Minnesota Hosp.,Staff Meet 26, 562 - 580, 1954/55.
- SMITH, E.L., D.M.BROWN, M.L.McFADDEN, V.BUETTNER-JANUSCH, B.V.JAGER: Physical, chemical and immunological studies on globulins from multiple myeloma.
J.Biol.Chem. 216, 601 - 620, 1955.
- SMITH, R.T.; A heparin-precipitable fraction of human plasma.
II. Occurrence and significance of the fraction in normal individuals and in various disease states.
J.Clin.Invest. 36, 605 - 616, 1957.
- SMITH, R.T., R.W.von KORFF: A heparin-precipitable fraction of human plasma.
J.Clin.Invest. 36, 596, 605, 1957.
- SONNET, J., J.L.MICHAUX, J.de CORT: Angiosarcomatose de Kaposi à localisations cutanées ganglionnaires viscérales et osseuses avec hyperprotidémie et anomalies des globulines dy systems gamma.
Acta Clin.Belg. 16, 313 - 331, 1961.
- SOUTH, M.A., M.D.COPPER, F.A.WOLLHEIM: The IgA system. The clinical significance of IgA deficiency: studies in patients with agammaglobulinemia and ataxiateleangiectasia.
Amer.J.Med. 44, 168 - 178, 1968.

- SCHAUB, F.: Gleichzeitiges Vorkommen von Makroglobulinaemie Waldenström und von malignen Tumoren.
Schweiz.med.Wschr. 83, 1256 - 1257, 1953.
- SCHEIDEGGER, J.J.: Une micro-méthode de l'immuno-électrophorèse.
Int.Arch.Allergy 7, 103 - 110, 1955.
- SCHEIFFARTH, F., H.GÖTZ und H.WARNATZ: Zur Immunologie des Antikörpermangelsyndroms.
Med.Welt I, 893 - 896, 1960.
- SCHEIFFARTH, F., H.GÖTZ: Leitsymptom Paraproteinaemie.
Med.Klin. 65, 1221 - 1229, 1970.
- SCHINKER, J.: Myelom und Nervensystem.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 147, 247 - 273, 1938.
- SCHURLIN, P.G.: Atypische Gamma-Globuline bei nicht haematologischen Erkrankungen.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 69, 451 - 456, 1963.
- SCHURLIN, P.G.: Über das Bence-Jones-Protein.
Klin.Wschr. 42, 827 - 831, 1964.
- SCHURLIN, P.G.: Plasmocytom mit mehrfacher Proteinanomalie.
Dtsch.med.Wschr. 89, 42 - 45, 1964.
- SCHURLIN, P.G.: Klinik und Diagnose des Bence-Jones-Plasmocytoms.
Dtsch.Med.Wschr. 90, 1389 - 1395, 1965.
- SCHURLIN, P.G.: Serumeiweißbefunde beim Bence-Jones-Plasmocytom.
Dtsch.Med.Wschr. 90, 1755 - 1759, 1965.
- SCHNEIDER, W. und H.P.MISSMAHL: Lichen amyloidosis als Beispiel der perikollagenen, primären, hautbeschränkten und vorwiegend umschriebenen Amyloidose.
Arch.klin.exp.Dermat. 224, 235 - 247, 1966.
- SCHNEIDER, W.: Seltene Paraproteinaemien - Ein Fall von Gamma-D-Paraproteinaemie.
Dtsch.Med.Wschr. 92, 2172 - 2174, 1967.

- SCHNEIDER, W.: Paraproteinaemie als Folge einer Bluttransfusion.
Med.Klin. 63, 1259 - 1262, 1968.
- SCHOBEL, B., F.WEWALKA: Paraproteinaemien ohne klinisch nachweisbarem Plasmocytom oder Morbus Waldenström.
Dtsch.Arch.klin.Med. 207, 85 - 108, 1961.
- SCHÖNFELD, W., W.SCHNEIDER: Lehrbuch d. Haut- und Geschl.krh.
Stuttgart, 1965.
- SCHUBERT, H.: Systematisierte Haut-Muskel-Paramyloidose bei alpha-2-Plasmocytom.
Hautarzt 19, 127 - 132, 1968.
- SCHUBOTHE, H., D.KLEMM: Paraproteinaemie mit ungewöhnlich thermolabiler Eiweißfraktion.
Schweiz.med.Wschr. 93, 646 - 650, 1963.
- SCHUBOTHE, H., S.RAJU, D.KLEMM: Untersuchungen über kältelabile und wasserlabile Serumkomponenten bei Paraproteinaemien und Dysproteinaemien.
Acta haemat. 34, 160 - 174, 1965.
- SCHÜZ, I.: Purpura necroticans bei Kryoglobulinaemie.
Z.Haut- u.Geschl.krh. 42, 777 - 786, 1967.
- SCHULTZE, H.E., I.GÖLLNER, K.HEIDE, M.SCHÖNENBERGER, G.SCHWICK: Zur Kenntnis der alpha-Globuline des menschlichen Normalserums.
Z.Naturforsch. 10 b, 463, 1955.
- SCHULZ, K.H., W.P.HERRMANN: Immunelektrophoretische Untersuchungen an Blasenflüssigkeiten.
Arch.klin.exp.Derm. 214, 493 - 503, 1962.
- SCHWAB, P.J., J.L.FAHEY: Treatment of Waldenström's macroglobulinemia by plasmapheresis.
New.Engl.J.Med. 263, 574, 1960.
- SCHWARTZKOPFF, W. und K.OEFF: Filtration und Diffusion von Proteinmolekülen durch die Cantharidenblasengrundfläche.
Aus: Peeters H: Proteides of the biological fluids.
Proc.Coll. 8, 334, 1960.

- SCHWARTZKOPFF, W.: Zur Durchlässigkeit der Kapillaren im Bereich der Cantharidenblasengrundfläche.
Bibl.Anat. 1, 73, 1961.
- SCHWICK, G., J.STÖRIKO: Qualitative und quantitative Plasmaprotein-Bestimmung durch Immunpräzipitation.
Laboratoriumblätter (Behringwerke), 1971.
- STACHÖW, A., S.JABLONSKA: Immunoelktrophoretische Studien bei Dermatomyositis.
Arch.klin.exp.Derm. 222, 138 - 148, 1965.
- STACHÖW, A., S.JABLONSKA: Immunoelktrophoretische Untersuchungen bei Sklerodermie.
Arch.klin.exp.Derm. 222, 127 - 137, 1965.
- STÄPS, R.: Über Kälteantikörper bei Syphilis.
Derm.Wschr. 151, 52 - 56, 1965.
- STEFFEN, C.: Allgemein und experimentelle Immunologie und Immunpathologie.
Stuttgart, 1968.
- STEINACKER, J.: Morbus BESNIER-BOECK-SCHAUMANN (generalisierte Sarkoidose BOECK).
Hautarzt 15, 525 - 526, 1964.
- STEINHARDT, M.J., G.S.FISHER: Essential cryoglobulinemia.
Ann.Int.Med. 43, 848, 1956.
- STORKC, H., E.G.JUNG: Die haemorrhagischen Diathesen.
Handb.d.Haut- u.Geschl.krh., Ergw.II/2,
Berlin-Heidelberg-New York, 1965
- STRAUSS, J., J.BIRO, J.KALDOR, E.TÖRÖK: Ein Fall von Makrokryoglobulinaemie mit vorübergehend reversiblen Symptomen.
Arch.klin.exp.Derm. 220, 96 - 104, 1964.
- STÜTTGEN, G.: Die normale und pathologische Physiologie der Haut.
Stuttgart, 1965.

- STÜTTGEN, G.: Immunbiologische Grundlagen allergischer Dermatosen.
Münch.med.Wschr. II, 1565 - 1572, 1967.
- SUURMOND, D., R.van FURTH: Scleromyxedema (Lichen Myxedematosus)
and Paraproteinemia.
Dermatologica 138, 320 - 327, 1969.
- SVEDBERG, T., K.O.PEDERSEN: The ultracentrifuge.
Oxford, 1940
- TÉMINE, P., R.DEPIEDS: Analyse immuno-électrophorétique des sérums
de dix cas de psoriasis.
Bull.Soc.franç.Derm. 65, 174 - 175, 1958.
- THEISMANN: Über Serumweißveränderungen bei Hautkrankheiten.
Arch.Dermat. 191, 657, 1950.
- THIERS, H., D.COLOMB, J.FAYOLLE, G.MOULIN, A.CHASSARD: Purpura
nécrotique avec cryoglobuline et myelome multiple.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 65, 87 - 89, 1958.
- THOMAS, L., R.T.SMITH, R.von KORFF: Cold precipitation by heparin of
a protein in rabbit and human plasma.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 86, 813, 1954.
- TISCHENDORF, F.W.: Immunchemische Charakterisierung der L- und H-Ketten
der monoklonalen Immunglobuline bei multiplem Myelom,
M. Waldenström und Heavy-Chain-Disease.
Med.Welt 19, 2531 - 2536, 1968.
- TÖRÖK, L., B.VAS: Über den Eiweißgehalt des Inhalts verschiedener Haut-
blasen mit besonderer Berücksichtigung der Lehre von
den angioneurotischen Hautveränderungen.
Arch.Derm.Syph. (Berl.) 439 - 446, 1900.
- TÖRÖK, E., BIRO, I.KALDOR:
Congr.Nat.Bpest, 1965.
- TURIAF, J., J.P.BATTESTI and M.MENAUULT: Tuberculin anergy, the Kveim
test and serum immunoglobulins in sarcoidosis.
Chaire de Pathol.Resp., Fac.de Med. Paris
Poumon coeur 24/6, 625 - 645, 1968.

UNGLAUB, I., I.IMRE und H.NOWY: "Erworbenes" Antikörpermangelsyndrom.
Münch.med.Wschr. 107, 1437 - 1440, 1965.

URBACH, E.: Über eine familiäre lokale Lipoidose der Haut und Schleimhäute auf Grundlage einer diabetischen Stoffwechsella-
ge.
Arch.f.Dermat. 157, 451 - 466, 1929.

URBACH, E.: Lipoid-Stoffwechselerkrankungen der Haut.
In: Handb.v. Jadassohn, Berlin, 1932.

VAN der SLUIS, J.: Two cases of pyoderma (ecthyma) gangrenosum associated with the presence of an abnormal serum-protein (β -2-A-Paraprotein).
Dermatologica 133, 409 - 424, 1966.

VOLPE, R., A.BRUCE-ROBERTSON, A.A.FLETCHER, W.B.CHARLES:
Essential cryoglobulinaemia: Review of the literature and report of a case treated with ACTH and cortisone.
Amer.J.Med.20, 533 - 553, 1956.

VORLAENDER, K.O.: 68. Tagg.d.Dtsch.Ges.f.Inn.Med., 2.5.1962.

VORLAENDER, K.O., G.CLAUSSEN: Paraproteinaemien.
Fortschr.Med. 84, 725 - 728, 1966.

VORLAENDER, K.G., M.GRENZMANN: Die Therapie des Antikörpermangelsyndroms.
Dtsch.med.Wschr. 92, 1823 - 1825, 1967.

WALDENSTRÖM, J.: Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (Gammopathies).
Harvey Lect. 56, 211, 1961.

WALDENSTRÖM, J.: The occurrence of benign, essential monoclonal (M typ), non-macromolecular hyperglobulinemia and its differential diagnosis.
Acta med.scand. 176, 345, 1964.

WALDENSTRÖM, J.: Die Myelomkrankheit - Vorkommen und Verlauf in einer Stadtbevölkerung.
Med.Klin. 59, 413 - 416, 1964.

- WALDORF, D.S., G.M.ROGENTINE: Serum immunglobulins in pemphigus vulgaris.
J.Invest.Derm. 47, 227 - 229, 1966/67.
- WALKER, S.A., E.P.BENDIT: The serum proteins in disease of connective tissue.
J.Invest.Dermat. 14, 113, 1950.
- WALZER, R.A., K.SHAPIRO: Multiple myeloma with cutaneous involvement.
Dermatologica 134, 449 - 454, 1967.
- WEBER, F.P., St.CADE, A.W.STOTT, R.J.V.PULVERTAFT: Systematised atypical amyloidosis with macroglossia.
Quart.J.Med. 6, 181 - 193, 1937.
- WEBER, G., O.BRAUN-FALCO und G.THAESSLER: Über das Verhalten protein- gebundener Polysaccharide im Serum bei Dermatosen.
Derm.Wschr. 129, 561, 1954.
- WEIDNER, F., O.P.HORNSTEIN: Dermatomyositis.
Fortschr.Med. 90, 11 - 16, 1972.
- WEIL, H., W.HERZOG, W.LICHT: Seltene pleurale Verlaufsform einer Waldenströmschen Makroglobulinaemie.
Dtsch.Med.Wschr. 92, 1909 - 1915, 1967.
- WEINSTOCK, I. and S.L.LEE: Hypogammaglobulinemia in systemic lupus erythematosus: report of a case in a nine-year-old child.
Am.J.Dis.Child. 99, 242 - 247, 1960.
- WEINSTOCK, I. and S.L.LEE: Hypogammaglobulinemia in SLE.
Am.J.Dis.Child. 99, 132.
- WELTGESUNDHEITSORGANISATION: Nomenclature for human immunoglobuline.
Bull.Wld.Hlth.Org. 30, 447, 1964.
- WETTER, O., K.JAHNKE, Ch.HERBENSTEIN: Die optische Rotationsdispersion isolierter Paraproteine.
Klin. Wschr. 44, 573 - 579, 1966.

WEYHERRECHT, H. und G.W.KORTING: Zur Pathogenese der Hyalinosi cutis et mucosae.

Arch.Derm.Syph. (Berl.) 197, 459 - 478, 1954.

WHEBY, M.S., O.BARRETT, W.H.GROSBY: Serum protein binding of myoglobin, h moglobin and h matin.

Blood 16, 1579 - 1585, 1960.

WIEDERMANN, H., Z.BRADA, Z  CHUR  , A.KUB  KOV  : Immuno- und St rkegel-Elektrophorese sowie S ulenchromatographie der Serumproteine bei einem Falle von K lteagglutinin-Krankheit mit sog. Ahaptoglobinaemie.

Schweiz.med.Wschr. 93, 1415, 1963.

WIETHE, C.: Kongenitale diffuse Hyalinablagerungen in den oberen Luftwegen, famili r auftretend.

Z.HNO-Heilk. 359 - 361, 1924.

WIETHE, C.:  ber lokale Hyalinablagerungen in den oberen Luftwegen.

Acta oto-laryng. (Stockh.) 10, 237 - 248, 1927.

WILDHACK, R.: Monocytenleuk mie mit Gamma-G-Paraproteinaemie nach R ntgennachbestrahlung und cystostatischer Behandlung eines Myosarkoms.

Dtsch.Med.Wschr. 92, 255 - 257, 1967.

WILDHACK, R.: Verlaufsbeobachtungen bei Paraproteinaemien.

Dtsch.Med.Wschr. 94, 157 - 163, 1969.

WINTROBE, M.M., M.V.BUELL: Hyperproteinemia associated with multiple myeloma.

John Hopkins Hosp.Bull. 52, 156 - 165, 1933.

WIRTSCHAFTER, Z.T., E.C.GAULDEN und D.W.WILLHEIM: Cold allergy associated with cryoproteinemia.

Arch. Dermat. 73, 302, 1956.

WUHRMANN, F.: Klinik der Bl utwei   rper mit besonderer Ber cksichtigung der Dys- und Paraproteinaemien.

Helv.med.Acta 12, 712, 1945.

- WUHRMANN, F.: Einige aktuelle klinische Probleme über die Serunglobuline.
Schweiz.Med.Wschr. 82, 937 - 940, 1952.
- WUHRMANN, F.: Zur Begriffsbestimmung des Wortes Dysproteinaemie.
Klin.Wschr. 31, 842, 1953.
- WUHRMANN, F., Ch.WUNDERLY: Die Bluteiweißkörper des Menschen.
Stuttgart, 1957.
- WUHRMANN, F., H.H.MÄRKI: Dysproteinaemien und Paraproteinaemien.
Basel-Stuttgart, 1963.
- WUKETICH, S.V., G.SIEGMUND: Multiples Myelom mit Übergang in riesenzelliges Reticulosarkom.
Wien.Klin.Wschr. 73, 473, 1961.
- ZAHND, G., A.ROHNER: Paramyloidose purpurique dans un cas de myelome atypique.
Schweiz.med.Wschr. 89, 155 - 158, 1959.
- ŽAK, J. and A.GOOD: Immunchemical studies of human serum gamma globulin.
J.clin.Invest. 38, 579, 1959.
- ZAUMSEIL, I.: A-Gamma-Globulinaemie als Ursache für Lungenkrankheiten.
Z.Tuberk. 120, 194 - 198, 1963.
- ZAWADZKI, Z.A. and G.A.EDWARDS: Dysimmunoglobulinemia in the absence of clinical features of multiple myeloma and macroglobulinemia.
Am.J.Med. 42, 67 - 88, 1967.
- ZERVOS, N., J.VLACHOS, T.KARPATIOS: Giant hemangioma of the spleen with thrombocytopenia and fibrinogen deficiency.
Acta paediat.Scand.Suppl. 172, 206 - 209, 1967.
- ZIEFF, M.: Genetics, hypersensitivity and the connective tissue disease.
Amer.J.Med. 30, 1, 1961.
- ZOLLINGER, H.U.: Die pathologische Anatomie der Makroglobulinaemie Waldenström.
Helv.med.Acta 25, 153 - 183, 1958.
- ZYDEK, B.: Typisierung der Schwer- und Leichtketten bei 826 Paraproteinaemien.
Med.Diss.München 1970

NACHTRAG:

- BRATKOWSKA-SENIOW, B.: The immunoelectrophoretic picture of blood Serum in collagen diseases.
Pol,Arch.Med.Wewnet 32, 11, 1962
- BRISCOE, W.A., F.KUEPPERS, A.L.DAVIS and A.G.BEARN:
A case of inherited deficiency of Serum alpha-1-Antitripsin associated associated with polmonary eruptysem.
Amer. Rev. resp.Dis. 9, 722, 1952.
- ESSER, H., F.E.SCHMENGLER: Sjögrensches Syndrom und reaktive Reticulose.
Ärztl.Forsch. 5, 313 - 318, 1951.
- FUNK, C.F., GRASSMANN, W., H.WALTHER and K.HANNIG: Zur Bedeutung der Papierelektrophorese für die Dermatologie.
Arch.Dermat. u.Syph. 195, 208 - 244, 1952
- GAJDOS, A., M.SELIGMANN, Ph.MEYER, J.BERNARD: Apparition d'une porphyrie cutanée au cours d'une macroglobulinémie de Waldenström.
Nouv.Rev.franç.Hémat. 3, 79 - 81, 1963
- GANROT, P.O., C.-B.LAURELL and S.ERIKSSON: Öbstructive lang disease and trypsin inhibitors in alpha-1-antitrypsin deficiency.
Scand.J.Clin.Lab.Invest.19, 205 - 208, 1967
- HAFERKAMP, O., D.SCHLEITWEIN-GSELL, H.G.SCHWICK, K.STÖRIKO:
Serumproteine im hohen Lebensalter unter besonderer Berücksichtigung der Immunglobuline und Antikörper.
Klin.Wschr. 44, 725 - 726, 1966.
- HELLER, H., E.SOHAR and J.GAFNI: Classification of myloidosis with spezial regard to the genetic types.
Path.et Microbiol.(Basel) 27, 833 - 840, 1964.
- HOBBS, J.R. and G.W.HEPNER: Deficiency of gamma-M-Globulin in Coeliac Disease.
Lancet, 1, 217, 1968.
- KANSKY, A.: Lipoid- und Eiweißbestimmungen der Psoriasis.
Z.Haut- u.Geschl.Krkh. 30, 153, 1961.
- KEINING, E. und O.BRAUN-FALCO: Dermatologie und Venerologie.
Lehmannsverlag München, 1969.

KREIBICH, K., R.POLLAND: Refraktometrische Untersuchungen exsudativer Dermatosen.

Arch.Derm.Syn. (Berl.) 75, 3 - 10, 1905.

LAURELL, C.-B. and S.ERIKSSON: Hypo-alpha-1-Antitrypsinaemie.

Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70, 537 - 539, 1964.

MISSMAHL, H.: Diagnose der generalisierten Amyloidosen.

Dtsch.med.Wschr. 88, 394, 1963.

PETER, G.: Vorkommen, Bedeutung und Nachweis pathologischer Bluteiweißkörper.

Hautarzt 21, 101, 1970

STOOP, J.W., B.J.M.ZEGER, C.van der HEIDEN, P.R.E.BALLIEUX:

Monoclonal gammopathy in a child with leukemia.

SZYSZYMAR, B., E.MALASZYNSKA-OLKIEWICZ: Hautveränderungen bei Paraproteinaemie.

Bőrgyogy.vener.Szle (Ung.) 43, 1967

Sehr herzlich danke ich Herrn Professor Dr. O.P.Hornstein für die Themastellung, für die freundliche Anleitung und die stete Ermunterung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Frl. Dr. B. Zydek, Herrn Dr. G.H. Schmid und Herrn Dr. K. Meisel für alle freundlichen Ratschläge.

Ich danke Schwester Anna, Frl. Rentsch und Frl. Seiler für die sorgfältige Durchführung der technischen Untersuchungen.

Für die sachkundige Anfertigung des Photographierene danke ich Herrn Tomek und Frau Hughey.

Lebenslauf

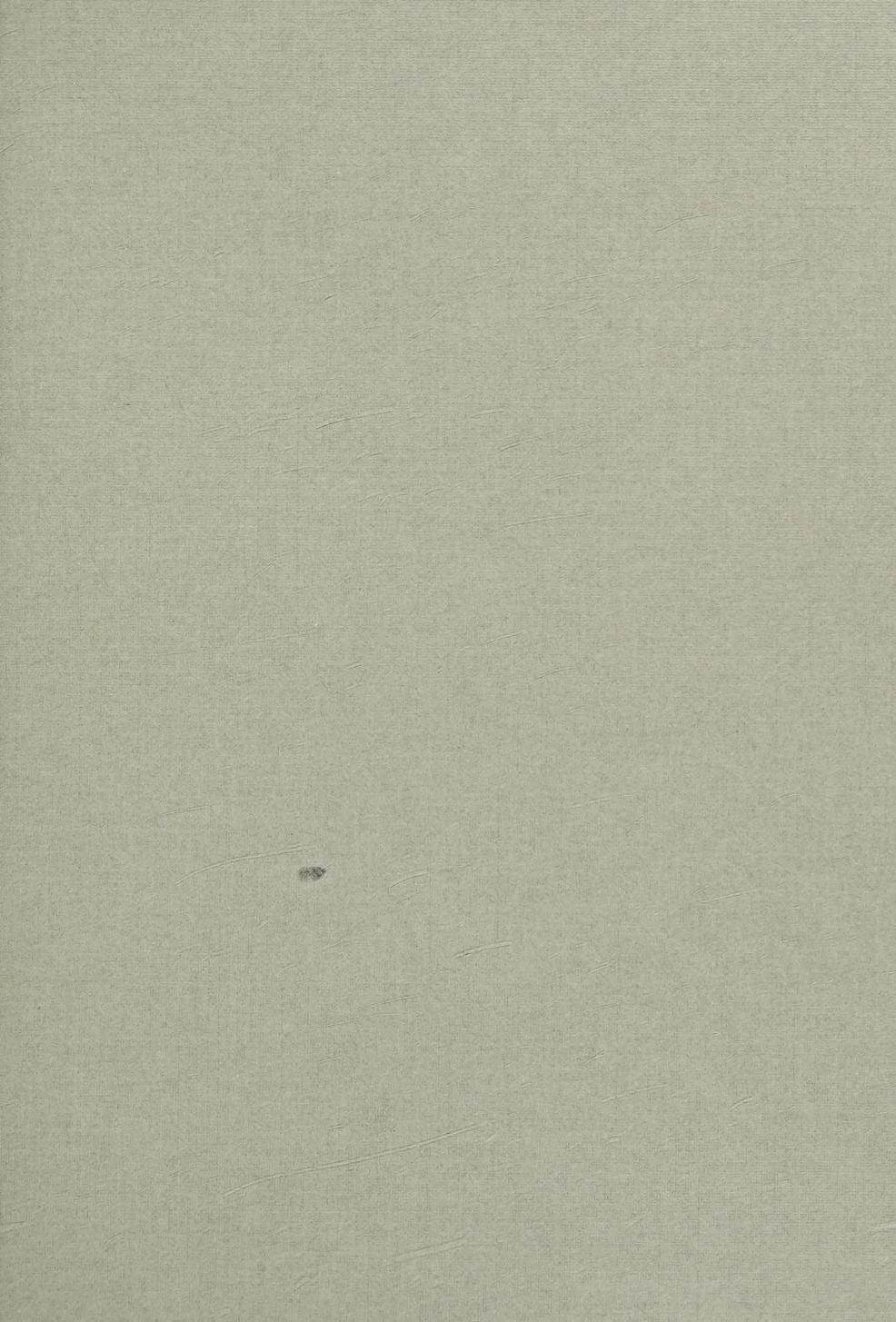
Am 6.1.1935 wurde ich als Sohn des verstorbenen HNO-Facharztes Dr. Mei-Mu Wang und seiner Ehefrau Wei Wang, geb. Tsu in Chu-Shan in Formosa geboren.

Von 1941 bis 1947 besuchte ich in meiner Heimatstadt die Volksschule und anschließend bis 1953 die Oberschule in Tai-Chung, wo ich das Abitur ablegte.

Von 1954 bis 1956 studierte ich Schiffbauwesen an der technischen Hochschule in Chi-Long in Formosa.

Im Herbst 1956 begann ich in Sevilla in Spanien mein Medizinstudium, welches ich im Winter 1959 in Münster, später in Köln und Düsseldorf fortsetzte und am 20. Juli 1964 mit dem Staatsexamen abschloß.

Nach abgeleiteter Medizinalassistentenzeit bin ich seit Januar 1968 an der Dermatologischen Universitätsklinik in Erlangen als Assistenzarzt tätig.



Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel.22990